

PCT

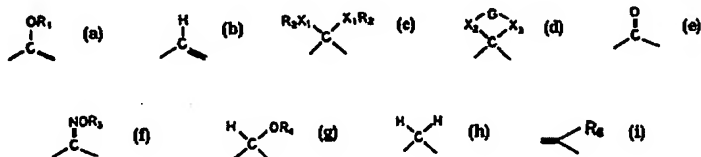
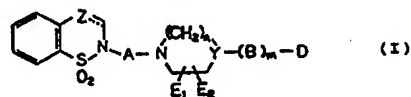
世界知的所有権機関

国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

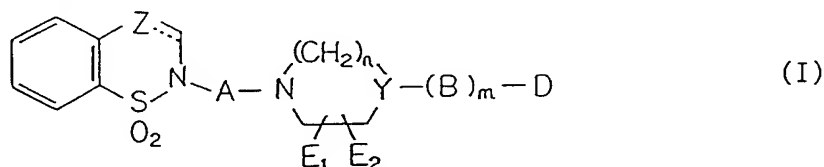


(51) 国際特許分類6 C07D 279/02, 417/06, 513/10, A61K 31/54	A1	(11) 国際公開番号 WO95/18117  (43) 国際公開日 1995年7月6日(06.07.95)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/02194 (22) 国際出願日 1994年12月22日(22.12.94)  (30) 優先権データ 特願平5/345865 1993年12月24日(24.12.93) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サントリー株式会社(SUNTORY LIMITED)[JP/JP] 〒530 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目1番40号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 水野章(MIZUNO, Akira)[JP/JP] 〒610-11 京都府京都市西京区大原野東竹の里町2丁目1番地 1棟807号 Kyoto, (JP) 柴田誠(SHIBATA, Makoto)[JP/JP] 〒563 大阪府池田市石橋2丁目13番23-401号 Osaka, (JP) 岩森知恵(IWAMORI, Tomoe)[JP/JP] 〒567 大阪府茨木市総持寺1-1-37 セザール総持寺402号 Osaka, (JP) 猪俣則夫(INOMATA, Norio)[JP/JP] 〒562 大阪府箕面市桜井3丁目5-8 Osaka, (JP)		(74) 代理人 弁理士 小野信夫(ONO, Nobuo) 〒101 東京都千代田区神田佐久間町3-22 神田SKビル6階 Tokyo, (JP)  (81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書

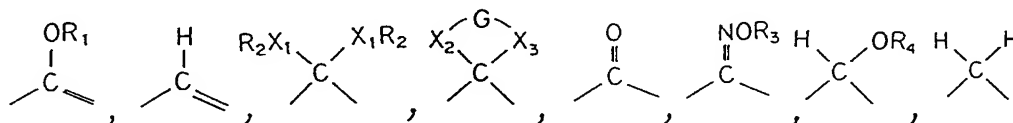
**(54) Title : BENZOTHAZINE DERIVATIVE****(54) 発明の名称 ベンゾチアジン誘導体****(57) Abstract**

A benzothiazine derivative represented by general formula (I) or a salt thereof, wherein the broken line indicates the presence or absence of a bond; Z represents any of the groups (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) and (h); (wherein R<sub>1</sub> represents alkyl, aralkyl, etc.; R<sub>2</sub> represents alkyl, aralkyl, etc.; R<sub>3</sub> represents H, alkyl, etc.; R<sub>4</sub> represents H, aralkyl, etc.; X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> and X<sub>3</sub> represent each O or S; and G represents optionally substituted ethylene, trimethylene, etc.); A represents alkylene, alkenylene, etc.; Y represents CH, C= or N, provided when Y is CH, then m represents O or 1, n represents 1 or 2, and B represents O, S, carbonyl, etc., when Y is C=, then m represents 1, n represents 1 or 2, and B represents (i) (wherein the double bond is bound to Y, and R<sub>6</sub> represents optionally substituted aryl, etc.), and when Y is N, then m represents O or 1, n represents 2 or 3, and B represents carbonyl, sulfonyl, etc.; E<sub>1</sub> and E<sub>2</sub> represent each H or lower alkyl; and D represents an aromatic hydrocarbon group, aromatic heterocyclic group, etc. The benzothiazine derivatives and salts thereof have a potent serotonin 2 blocker activity and an excellent α<sub>1</sub> blocker activity selectivity and are highly safe, thus providing drugs utilizing a serotonin 2 receptor antagonism, for example, remedies for circulatory diseases such as ischemic heart diseases, cerebrovascular diseases and peripheral circulation disorder.

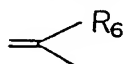
(57) 要約 1. 次の一般式 (I)



[式中、点線は結合の存在又は不存在を示し、Zは、次のいずれかの基



(R<sub>1</sub>は、アルキル基、アラルキル基等、R<sub>2</sub>は、アルキル基、アラルキル基等、R<sub>3</sub>は、H、アルキル基等、R<sub>4</sub>は、H、アラルキル基等、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>及びX<sub>3</sub>はそれぞれO又はSを示し、Gは、置換されていてもよいエチレン基、トリメチレン基等を示す)を示し、Aはアルキレン基、アルケニレン基等を示し、YはCH、C=又はNを示し、YがCHの時、mは0又は1、nは1又は2、BはO、S、カルボニル基等を示し、YがC=を示す場合、mは1、nは1又は2、Bは基



(ここで、二重結合はYで結合し、R<sub>6</sub>は置換されていてもよいアリール基等を示す)を示し、YがNの時、mは0又は1、nは2又は3、Bはカルボニル基、スルホニル基等を示し、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>はそれぞれH又は低級アルキル基を示し、Dは芳香族炭化水素基、芳香族複素環基等を示す。]で表されるベンゾチアジン誘導体又はその塩が開示されている。

本発明のベンゾチアジン誘導体及びそれらの塩は、強力なセロトニン2遮断作用を有し、また、α<sub>1</sub>遮断作用に対する選択性に優れ、安全性が高い。本発明によれば、セロトニン2受容体拮抗作用を利用する薬剤、例えば、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害等の循環器系疾患治療剤が提供される。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SD	スーダン
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア		

&lt;1&gt;

## 明 細 書

## ベンゾチアジン誘導体

5

## 技 術 分 野

本発明は、新規なベンゾチアジン誘導体に関し、さらに詳細には、強力かつ選択性に優れたセロトニン2受容体拮抗作用を有し、例えば狭心症、不整脈、心筋梗塞、心不全、PTCA後の再狭窄の如き虚血性心疾患、脳梗塞、クモ膜下出血後の脳後遺症の如き脳血管障害、閉塞性動脈硬化症、レーノー病、バージャー病、血栓性静脈炎の如き末梢循環障害等の予防または治療に用いられる医薬品として  
10 有用なベンゾチアジン誘導体及びその塩、それらの製造法ならびにそれらを有効成分とする循環器系疾患治療剤に関する。

## 15 背 景 技 術

セロトニンは血液成分である血小板に多く含まれる化合物であり、他方、中枢神経系では神経伝達物質として働いている。血小板においては、トロンボキサンA<sub>2</sub>やADP、コラーゲン等の刺激に際して放出され、血小板及び血管平滑筋細胞にあるセロトニン2受容体の活性化を介して種々の血小板凝集物質や血管収縮物質に相乗的に働き、強い血小板凝集や血管収縮を引き起こす [P.M.Vanhoutte, Journal of Cardiovascular Pharmacology, Vol.17(Supple.5), S6-S12(1991)]。

20

また、セロトニンは血管平滑筋細胞の増殖を亢進させることも知られている [S.Araki et al., Atherosclerosis, vol.83, p29- p34(1990)]。特に、動脈硬化や心筋梗塞のように内皮細胞が損傷を受けた場合にはセロトニンの血管収縮及び血栓形成作用はさらに亢進し、心筋、脳及び末梢器官に対して血液供給を減少させ、さらには途絶させると考えられている [P.Golino et al., The New England Journal of Medicine, vol.324, No.10, p641-p648(1991), Y.Takiguchi et al., Thrombosis and Haemostasis, vol.68(4), p460-p463(1992), A.S.

25

Weyrich et al., American Journal of Physiology, vol.263, H349-H358(1992)]

現在、セロトニンやセロトニン<sub>2</sub>受容体のこのような作用に着目し、セロトニン<sub>2</sub>受容体拮抗薬を心臓、脳及び末梢組織の虚血性疾患用薬とする試みが進みつつある。

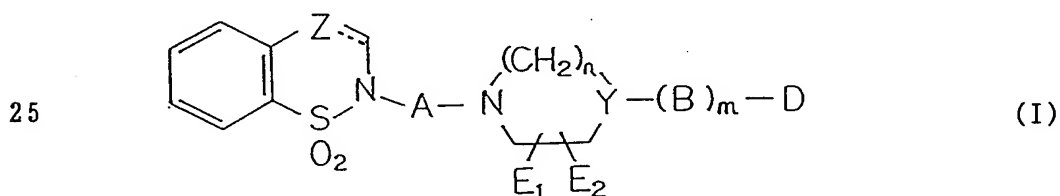
既知のセロトニン<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物としては、医療上降圧薬として使用されているケタンセリンが知られている。ケタンセリンは、セロトニン<sub>2</sub>受容体拮抗作用以外に強い交感神経 $\alpha_1$ 受容体拮抗作用やヒスタミン<sub>1</sub>、ドーパミン受容体拮抗作用も有しているために、虚血性心疾患や末梢循環障害の治療に使用する際には過度の血圧降下作用や静穏作用等が発現する可能性があり好ましいものではない。

この他、セロトニン<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有するものとして、サルボグレラートをはじめいくつかの化合物が知られているが、活性強度、他の受容体に対する選択性、毒性・副作用について未だ改良すべき点が多数残っている。

#### 発 明 の 開 示

本発明者らは上記実情に鑑み、種々の化合物を合成し、その薬理作用について検索していたところ、特定のベンゾチアジン誘導体は強力なセロトニン<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有し、しかもその他の受容体との拮抗作用の選択比、特に $\alpha_1$ 受容体拮抗作用との選択性に優れていること、さらにはその毒性が低いことを見出し、本発明を完成した。

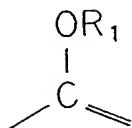
本発明は上記知見に基づくものであり、その第一の目的は、次の一般式 (I)



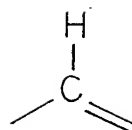
[式中、点線は結合の存在または不存在を示し、  
Zは、点線が結合を示す場合、次のいずれかの基



&lt;3&gt;



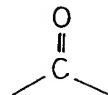
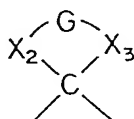
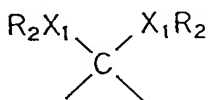
及び



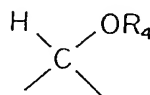
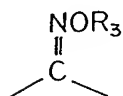
- 5 (ここで、 $R_1$ は、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアラルキル基を示す)

を示し、点線が結合を示さない場合、次のいずれかの基

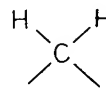
10



15



及び



20

(ここで、 $R_2$ は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を示し、 $R_3$ は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を示し、 $R_4$ は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアラルキル基を示し、 $X_1$ 、 $X_2$ 及び $X_3$ は、それぞれ独立して酸素原子または硫黄原子を示し、 $G$ は、水素原子の一部がハロゲン原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基もしくはアルキリデン基で置換されていてもよいエチレン基または水素原子の一部がハロゲン原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基もしくはアルキリデン基で置換されていてもよいトリメチレン基を示す)を示し、

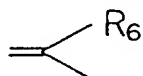
25

Aは置換されていてもよいアルキレン基、置換されていてもよいアルケニレン基または置換されていてもよいアルキニレン基を示し、

YはCH、Cまたは窒素原子を示し、YがCHを示す場合、mは0または1を示し、nは1または2を示し、Bは酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフ

イニル基、スルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基、置換されていてもよいヒドロキシメチレン基、基-CHR<sub>5</sub>-（ここで、R<sub>5</sub>は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラ

5 ルキル基を示す）または置換されていてもよい環状もしくは非環状アセタール基を示し、YがC=を示す場合、mは1を示し、nは1または2を示し、Bは基



（ここで、二重結合はYで結合しており、R<sub>6</sub>は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラ

10 ルキル基を示す）を示し、Yが窒素原子を示す場合、mは0または1を示し、nは2または3を示し、Bはカルボニル基、スルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基または基-CHR<sub>7</sub>-（ここで、R<sub>7</sub>は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラ

15 ルキル基を示す）を示し、

E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>はそれぞれ独立して、水素原子または低級アルキル基を示し、  
Dは置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す]

で表されるベンゾチアジン誘導体またはその塩を提供するものである。

20 また、本発明の他の目的は、上記ベンゾチアジン誘導体（I）またはそれらの塩の製造法を提供するものである。

更に、本発明の別の目的は、上記ベンゾチアジン誘導体（I）またはそれらの薬理学的に許容されうる塩を有効成分とする循環器系疾患治療剤等のセロトニン2受容体拮抗薬を提供するものである。

25

発 明 を 実 施 す る た め の 最 良 の 形 態

本発明のベンゾチアジン誘導体（I）において、R<sub>1</sub>の好ましい例としては、メチル基、エチル基等の炭素数1～4の分岐していてもよいアルキル基及びベンジル基、フェネチル基等の炭素数7～22のアラルキル基が挙げられ、これらは例

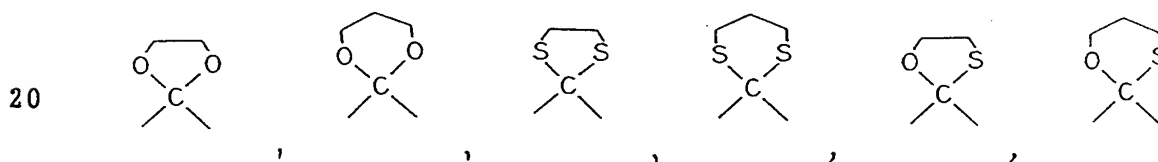
例えば、1またはそれ以上のフッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、<sup><5></sup>  
メチル基、エチル基等の好ましくは炭素数1～4のアルキル基、メトキシ基、エ  
トキシ基等の好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基で置換されていてもよい。

また、R<sub>2</sub>の好ましい例としては、メチル基、エチル基等の炭素数1～4の分  
岐していてもよいアルキル基、フェニル基、ナフチル基等の炭素数6～14のア  
リール基及びベンジル基、フェネチル基等の炭素数7～22のアラルキル基が挙  
げられ、これらは、例えば1またはそれ以上のフッ素原子、塩素原子、臭素原子  
等のハロゲン原子、メチル基、エチル基等の好ましくは炭素数1～4のアルキル  
基、メトキシ基、エトキシ基等の好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基で置換  
されていてもよい。この際の基R<sub>2</sub>X<sub>1</sub>の好ましい例としては、メトキシ基、  
メチルチオ基、エトキシ基、エチルチオ基が挙げられる。

更に、基



の好ましい例としては、



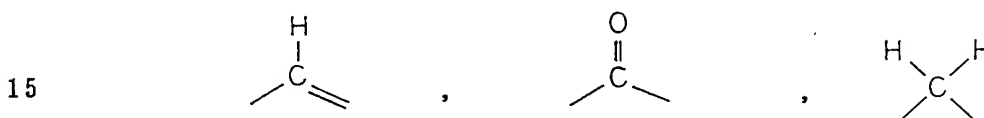
で表される基が挙げられ、これらの1またはそれ以上の水素原子が例えばフッ素  
原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基等の好ましく  
は炭素数1～4のアルキル基、フェニル基、ナフチル基等の好ましくは炭素数6  
～14のアリール基、ベンジル基、フェネチル基等の好ましくは炭素数7～22  
のアラルキル基またはメチリデン基、エチリデン基等の好ましくは炭素数1～4  
のアルキリデン基で置換されていてもよい。

更にまた、基 NOR<sub>3</sub>中のR<sub>3</sub>の好ましい例としては、水素原子、メチル基、  
エチル基等の炭素数1～4の分岐していてもよいアルキル基、フェニル基、ナフ

チル基等の炭素数 6 ～ 14 のアリール基及びベンジル基、フェネチル基等の炭素  
 数 7 ～ 22 のアラルキル基が挙げられ、これらは、例えば 1 またはそれ以上のフ  
 ツ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基等の好ま  
 しくは炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基等の好ましくは炭素  
 5 数 1 ～ 4 のアルコキシ基で置換されていてもよい。

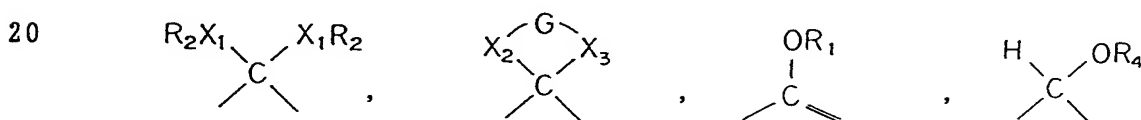
R<sub>4</sub>の好ましい例としては、水素原子、メチル基、エチル基等の炭素数 1 ～ 4  
 の分岐していてもよいアルキル基及びベンジル基、フェネチル基等の炭素数 7 ～  
 22 のアラルキル基が挙げられ、これらは、例えば 1 またはそれ以上のフツ素原  
 子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基等の好ましくは  
 10 炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基等の好ましくは炭素数 1 ～  
 4 のアルコキシ基で置換されていてもよい。

また、Zの好ましい例としては、基



も挙げられる。

Zの特に好ましい例としては、基



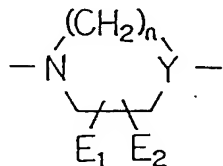
(式中、G、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>及びX<sub>3</sub>は前記した意味を有する)  
 が挙げられる。

25 基Aの好ましい例としては、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基  
 、ペンタメチレン基、オクタメチレン基等の炭素数 2 ～ 10 の分岐していてもよ  
 いアルキレン基、2-ブテニレン基、3-ペンテニレン基等の炭素数 4 ～ 10 の  
 分岐していてもよいアルケニレン基、2-ブチニレン基、3-ペンチニレン基等  
 の炭素数 4 ～ 10 の分岐していてもよいアルキニレン基が挙げられ、これらは、

例えば 1 またはそれ以上のフッ素原子、<sup><7></sup>塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子で置換されていてもよい。以上の基のなかでエチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基が特に好ましい。

次の式、

5

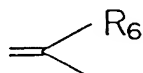


(式中、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、Y 及び n は前記した意味を有する)

10 示される基は、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン及びホモピペラジンから誘導される複素環基であって、環上の 2 以下の水素原子がメチル基、エチル基等の好ましくは炭素数 1～4 のアルキル基で置換されていてもよい。

上記基がピロリジン及びピペリジンから誘導される複素環基、好ましくはピペリジン基であるときは、m は 0 または 1 であり (但し、Y が C= を示す場合は m は 1)、B は酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、アルキレン基 (好ましくは炭素数 1～4 のアルキレン基、特に好ましくはメチレン基)、アルケニレン基 (好ましくは炭素数 2～5 のアルケニレン基、特に好ましくは 2-プロペニレン基)、置換されていてもよいヒドロキシメチレン基、  
 15 基-CHR<sub>5</sub>- (R<sub>5</sub> はメチル基、エチル基等の好ましくは炭素数 1～4 のアルキル基、フェニル基、ナフチル基等の好ましくは炭素数 6～14 のアリール基またはベンジル基、フェネチル基等の好ましくは炭素数 7～22 のアラルキル基を示し、これらの基は置換されていてもよい)、基

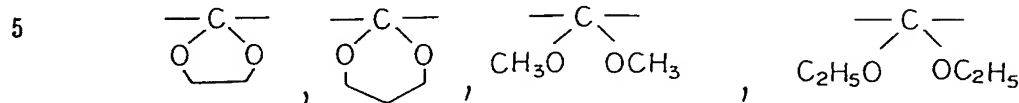
25



(ここで、二重結合は Y で結合しており、R<sub>6</sub> は、メチル基、エチル基等の好ましくは炭素数 1～4 のアルキル基、フェニル基、ナフチル基等の好ましくは炭素数 6～14 のアリール基及びベンジル基、フェネチル基等の好ましくは炭素数 7～22 のアラルキル基を示し、これらの基は置換されていてもよい)、または、

1 またはそれ以上の水素原子が置換されていてもよい環状もしくは非環状アセタール基を示す。

環状または非環状アセタールの例としては



等が挙げられる。

10 また、上記のBのうち、ヒドロキシメチレン基の置換基の好ましい例としては、メチレン基の炭素原子に置換するメチル基、エチル基等の好ましくは炭素数1～4のアルキル基またはフェニル基、ナフチル基等の好ましくは炭素数6～14のアリール基が挙げられ、これらは、更に1またはそれ以上の水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子またはメトキシ基、エトキシ基等の好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基で置換されていてもよい。

15 置換されていてもよいヒドロキシメチレン基の特に好ましい例としては、無置換またはフェニル基、フルオロフェニル基もしくはヒドロキシフェニル基で置換されたヒドロキシメチレン基が挙げられる。

20 また、R<sub>5</sub>の置換基としては、例えば1またはそれ以上のフッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基等の好ましくは炭素数1～4のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基等の好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基が挙げられる。

25 更に、R<sub>6</sub>の置換基としては、例えば1またはそれ以上のフッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基等の好ましくは炭素数1～4のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基等の好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基、水酸基等が、環状もしくは非環状アセタールの置換基の例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基等の好ましくは炭素数1～4のアルキル基、フェニル基、ナフチル基等の好ましくは炭素数6～14のアリール基、ベンジル基、フェネチル基等の好ましくは炭素数7～22のアラルキル基またはメチリデン基、エチリデン基等の好ましくは炭素数1

～4のアルキリデン基が挙げられる。 <9>

これらのBのうち特に好ましいものとしては、カルボニル基が挙げられる。

また、前記複素環基がピペラジン及びホモピペラジンから誘導される基、好ましくはピペラジン基であるときは、mは0または1（好ましくは0）を示し、Bはカルボニル基、スルホニル基、アルキレン基（好ましくは炭素数1～4のアルキレン基、特に好ましくはメチレン基）、アルケニレン基（好ましくは炭素数3～6のアルケニレン基、特に好ましくは2-プロペニレン基）、または基-CH R<sub>1</sub>-（ここでR<sub>1</sub>はメチル基、エチル基等の好ましくは炭素数1～4のアルキル基、フェニル基、ナフチル基等の好ましくは炭素数6～14のアリール基またはベンジル基、フェネチル基等の好ましくは炭素数7～22のアラルキル基を示す）を示す。

上記のR<sub>1</sub>は更に、例えば、1またはそれ以上のフッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基等の好ましくは炭素数1～4のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基等の好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基で置換されていてもよい。

上記したBのうち、好ましいものとしては、置換されていてもよいフェニルメチレン基が挙げられる。

Dの好ましい例としては、1もしくはそれ以上の水素原子が置換されていてもよいフェニル基または1もしくはそれ以上の水素原子が置換されていてもよいナフチル基等の好ましくは炭素数6～28の芳香族炭化水素基が挙げられる。また、Dの好ましい別の例としては、1またはそれ以上の水素原子が置換されていてもよいピリジル基、ピリミジル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、インダゾリル基、インドリル基等の、好ましくは単環または二環性の3個以下の酸素原子、硫黄原子及び／または窒素原子を含む芳香族複素環基が挙げられる。

上記の芳香族炭化水素基あるいは芳香族複素環基の置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子；メチル基、エチル基等の好ましくは炭素数1～4のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基等の好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基；フェニル基、ナフチル基等の好ましくは炭素数6～

1 4のアリール基；ベンジル基、フェネチル基等の好ましくは炭素数7～22の  
 アラルキル基；ベンジルオキシ基等の好ましくは炭素数7～22のアラルキルオ  
 キシ基；シアノ基；ニトロ基；カルボキシ基；アルコキシカルボニル基（アル  
 コール部分の炭素数は好ましくは1～6）；低級アルキルスルホニルアミノ基（  
 5 アルキル部分の炭素数は好ましくは1～4）；カルバモイル基；水酸基等が挙げ  
 られる。

これらのDのうち好ましいものとしては、無置換またはハロゲン原子、アルコ  
 キシ基もしくは水酸基で置換されたフェニル基、並びに無置換またはハロゲン原  
 子で置換されたベンズイソチアゾリル基、無置換またはハロゲン原子で置換され  
 10 たベンズイソオキサゾリル基及び無置換またはハロゲン原子で置換されたインダ  
 ゴリル基が挙げられ、特に好ましいものとしては、無置換またはフッ素原子、メ  
 トキシ基もしくは水酸基で置換されたフェニル基が挙げられる。

本発明化合物（I）中には、異性体が存在するものも多く含まれるが、本発明  
 においてはこれら個々のすべての異性体及びこれらの混合物を含む。

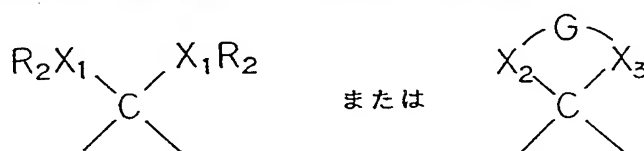
15

本発明のベンゾチアジン誘導体（I）は、種々の方法により製造できるが、例  
 えば以下に示す方法のいずれかにより製造することが好ましい。

#### 方 法 1：

ベンゾチアジン誘導体（I）のうち、Zが基

20



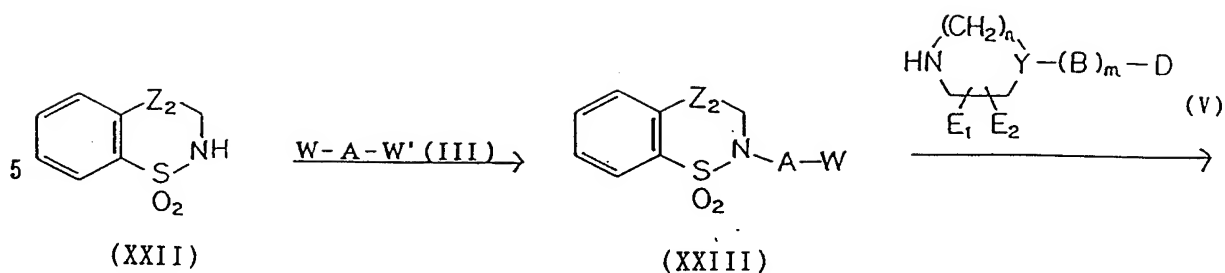
で示される化合物（Ib）は、下式に示す方法のいずれかにより合成できる。

25

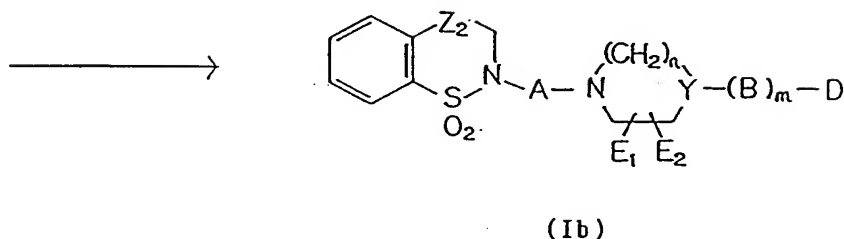
（a） 次の反応式に従い、一般式（XXII）で示される化合物を一般式（III）  
 で示される化合物と反応させて式（XXIII）で表される化合物に変換し、次いで  
 この化合物（XXIII）に式（V）で表される含窒素化合物またはその塩を反応させ  
 ることにより得られる。



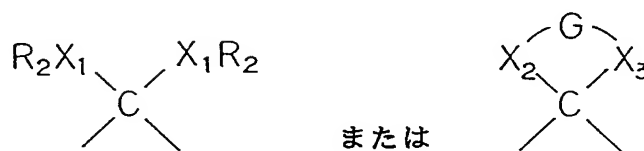
&lt;11&gt;



10



15 [式中、A、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、Y、m及びnは前記した意味を有し、Z<sub>2</sub>は次のいずれかの基



20

(ここで、G、R<sub>2</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>及びX<sub>3</sub>は前記した意味を有する)を示し、W及びW'は同一または異なって、アミノ基と容易に交換しうる基を示す]

上記反応において、化合物(XXII)から化合物(XXIII)への変換は、化合物(XXII)を無機塩基または有機塩基で処理した後、もしくはこれらの塩基の共存

25 下に化合物(XXII)に化合物(III)を作用させることにより行われる。

化合物(III)の基W及びW'は、アミノ基と容易に交換する脱離基であり、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基のようなアルキルスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基のようなアリールスルホニルオキシ基等が例示される。

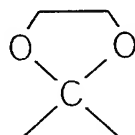
また、無機塩基または有機塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、カリウム  $\alpha$ -ブトキシド等が例示される。さらに、この反応に使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、N-メチルピロリドン、アセトン、2-ブタノン、トルエン等が例示され、反応は<sup><12></sup>-78℃～還流温度で行われる。

得られた化合物 (XXIII) と含窒素化合物 (V) を反応させて化合物 (Ib) を製造するには、前記の溶媒またはメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等の溶媒中で化合物 (XXIII) に含窒素化合物 (V) またはその有機酸もしくは無機酸塩を、必要に応じてトリエチルアミン、ピリジン、コリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU)、カリウム  $\alpha$ -ブトキシド等の有機塩基や、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基と共に、また、必要に応じ、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等のヨウ化アルカリを添加して、0℃～150℃で反応させればよい。

含窒素化合物 (V) の例としては、1-フェニルピペラジン、1-(2-フルオロフェニル)ピペラジン、1-(3-フルオロフェニル)ピペラジン、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン、1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン、1-(2-クロロフェニル)ピペラジン、1-(3-クロロフェニル)ピペラジン、1-(4-クロロフェニル)ピペラジン、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(4-メタンスルホンアミドフェニル)ピペラジン、1-(4-シアノフェニル)ピペラジン、1-(4-カルバモイルフェニル)ピペラジン、1-(4-メトキシカルボニルフェニル)ピペラジン、1-(2-ピリジル)ピペラジン、1-(2-ピリミジル)ピペラジン、1-ベンジルピペラジン、1-ジフェニルメチルピペラジン、1-シンナミルピペラジン、1-ベンゾイルピペラジン、1-(4-ベンジルオキシベンゾイル)ピペラジン、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピペラジン、1-(2-フロイル)ピペラジン、1-(1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペラジン、1-(1,2-ベ

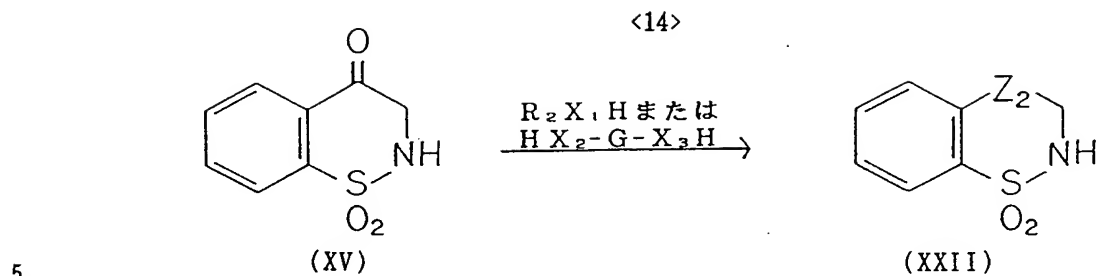
ンズイソチアゾール-3-イル) ピペラジ<sup><13></sup>ン、4-フェニルピペリジン、4-ベン  
 ジルピペリジン、 $\alpha, \alpha$ -ビス(4-フルオロフェニル)-4-ピペリジンメ  
 タノール、4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン、4-ベンゾイルピペリ  
 ジン、4-(4-メトキシベンゾイル)ピペリジン、4-(4-クロロベンゾイ  
 5 ル)ピペリジン、3-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン、4-(6-フル  
 オロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジン、4-(6-フ  
 ルオロ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)ピペリジン、4-(6-フ  
 ルオロ-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジン、3-ベンゾイルピロリジ  
 ン、3-(4-フルオロベンゾイル)ピロリジン、4-(4-フルオロフェノキ  
 10 シ)ピペリジン、4-[(4-フルオロフェニル)チオ]ピペリジン、4-[(  
 4-フルオロフェニル)スルフィニル]ピペリジン、4-[(4-フルオロフェ  
 ニル)スルホニル]ピペリジン、4-[ビス(4-フルオロフェニル)メチレン]  
 ピペリジン、4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン エチレン アセタール  
 等が挙げられ、これらは何れも公知であるか、公知方法またはこれに準じた方法  
 15 で容易に製造される化合物である。

尚、上記反応において、出発原料として用いられる化合物(XXII)のうちZ<sub>2</sub>  
 が基



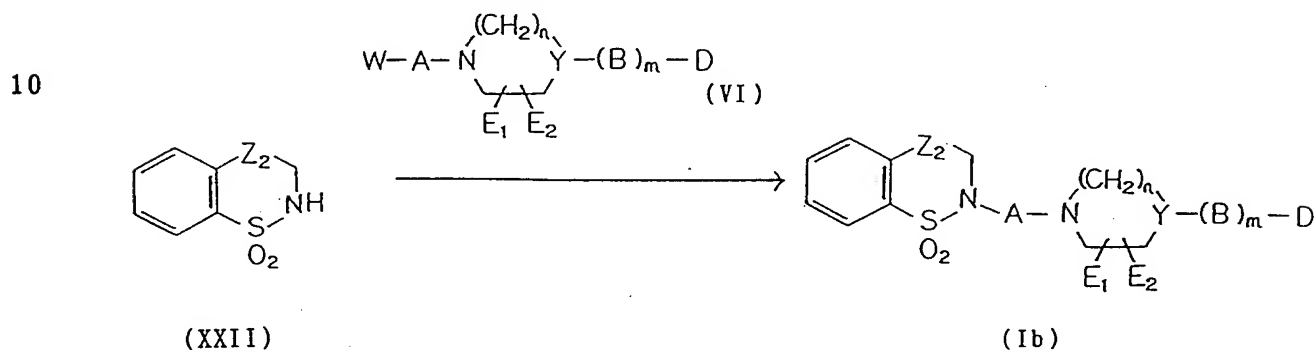
20

を示す化合物以外のものは新規化合物であるが、公知化合物(XV)より種々の方  
 法で合成することができる。例えば、「プロテクティブ・グループス・イン・  
 オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)」(T.  
 25 W.Greene 著;John Wiley & Sons社)等に記載の適当な方法を選択すればよいが、  
 代表的な例としては、次の反応式に示すように化合物(XV)に酸の存在下、R<sub>2</sub>  
 X<sub>2</sub>HまたはHX<sub>2</sub>-G-X<sub>2</sub>Hを作用させる方法が挙げられる。



(式中、G、R<sub>2</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>及びZ<sub>2</sub>は前記した意味を有する)

(b) 次の反応式に従い、一般式 (XXII) に式 (VI) で表される含窒素化合物またはその塩を作用させることにより得られる。

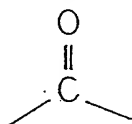


(式中、A、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、W、Y、Z<sub>2</sub>、m及びnは前記した意味を有する)

化合物 (XXII) から化合物 (Ib) へ変換する方法は、化合物 (XXII) を無機塩基または有機塩基で処理した後、もしくはこれらの塩基の存在下に化合物 (VI) を作用させることにより行われる。反応条件は、方法 1 (a) に記載の化合物 (XXII) から化合物 (XXIII) へ変換する場合と同様である。この際、必要に応じてヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等のヨウ化アルカリを添加してもよい。また、化合物 (VI) は、常法に従って化合物 (V) と化合物 (III) を反応させることにより合成できる。

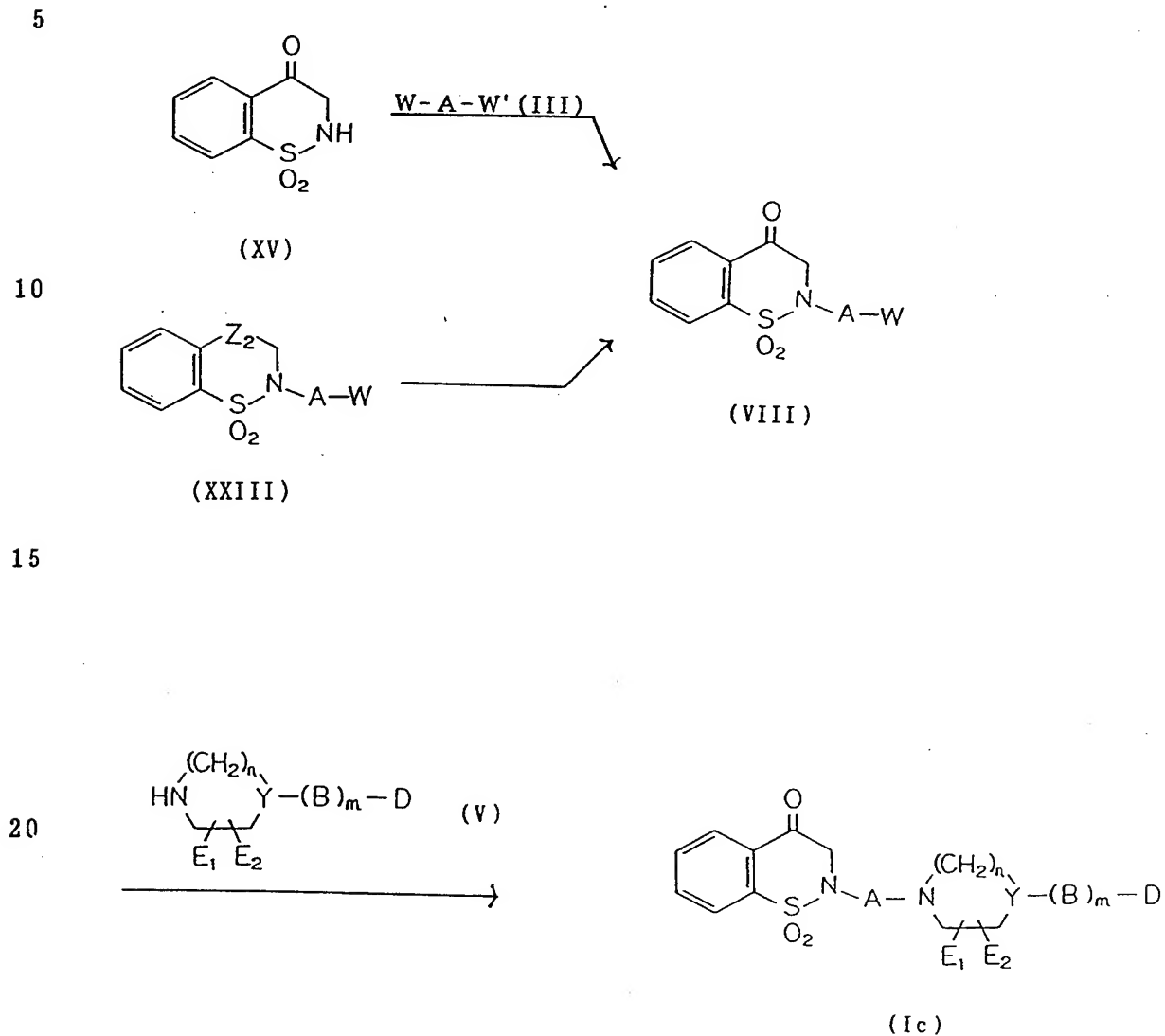
#### 方法 2:

ベンゾチアジン誘導体 (I) のうち、Z が基



で表される化合物 (Ic) は、以下のい<sup><15></sup>ずれかの方法により合成できる。

(a) 次の反応式に従い、化合物 (XV) または化合物 (XXIII) を化合物 (VIII) に変換し、この化合物 (VIII) に式 (V) で表される化合物を反応させることにより得られる。



(式中、A、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、W、W'、Y、Z<sub>2</sub>、m 及び n は前記した意味を有する)

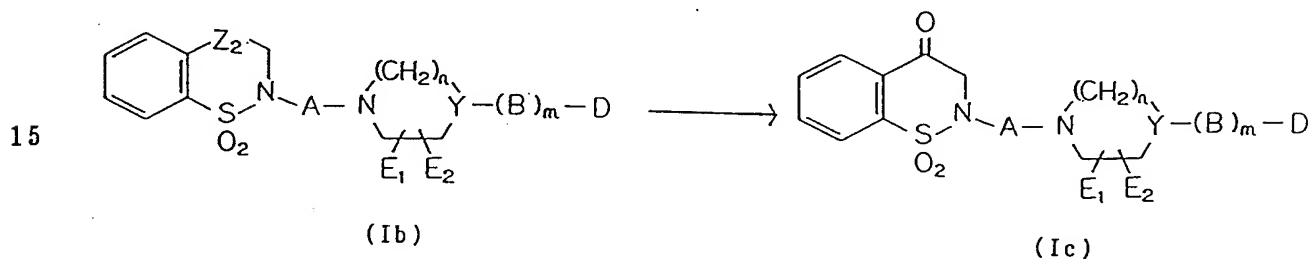
化合物 (XV) から化合物 (VIII) への変換は、方法 1 (a) に示した化合物 (

XXII) から化合物 (XXIII) への変換と同様の条件で実施できる。また、化合物 (XXIII) から化合物 (VIII) への変換は、「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)」 (T.W.Greene 著; John Wiley & Sons社) 等に記載の方法を使用して実施できる。

- 5 一例を示せば、化合物 (XXIII) の  $Z_2$  において、 $X_1$  が酸素原子または  $X_2$ 、 $X_3$  がともに酸素原子である場合は酸処理により、また、 $X_1$  が硫黄原子または  $X_2$ 、 $X_3$  がともに硫黄原子である場合は塩化第二水銀で処理することにより、目的とする化合物 (VIII) へ変換できる。

- さらに、化合物 (VIII) から化合物 (Ic) への変換は、方法 1 (a) に示した化合物 (XXIII) から化合物 (Ib) への変換と同様の条件で実施できる。

(b) 次の反応式に従い、化合物 (Ib) の基  $Z_2$  部分をカルボニル基に変換することにより得られる。

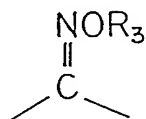


- 20 (式中、A、B、D、 $E_1$ 、 $E_2$ 、Y、 $Z_2$ 、m 及び n は前記した意味を有する)

化合物 (Ib) から化合物 (Ic) への変換は、方法 2 (a) に示した化合物 (XXIII) から化合物 (VIII) への変換と同様の条件で実施できる。

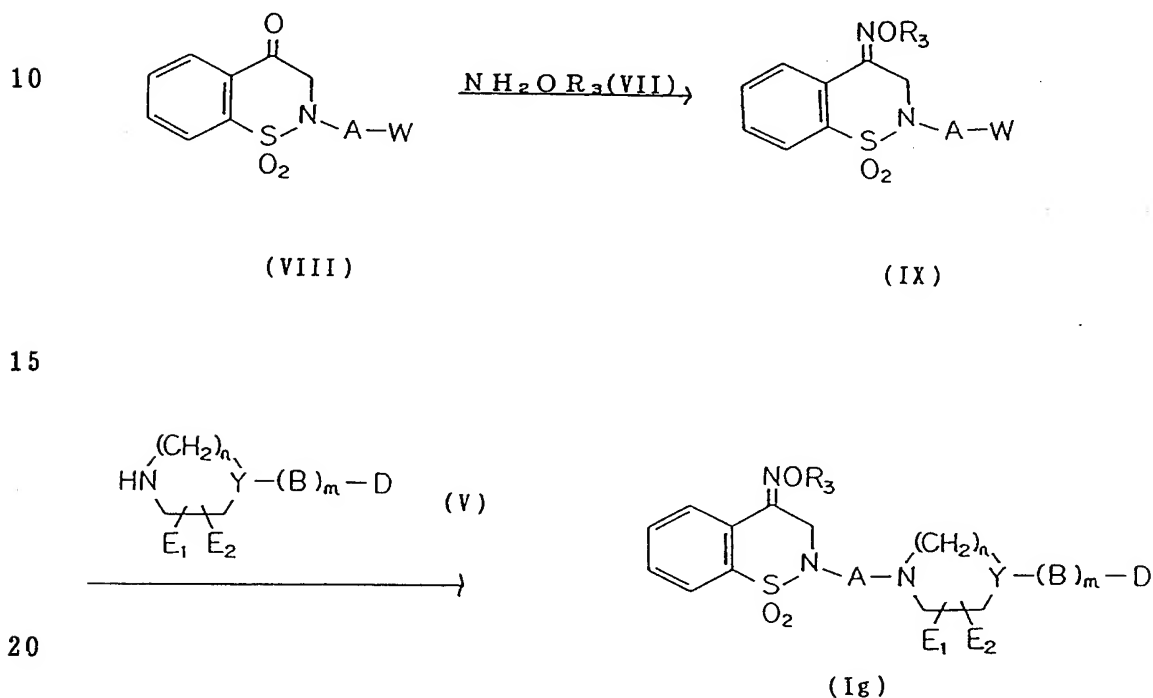
### 方法 3 :

- 25 ベンゾチアジン誘導体 (I) のうち、Z が基



で表される化合物 (Ig) 及び (Ie) は、以下のいずれかの方法により合成できる<sup><17></sup>。  
含窒素化合物 (V) の中にヒドロキシルアミンまたはその誘導体 (VII) もしくはそれらの塩と反応する基がある場合には、(a) を選択することが望ましい。

- 5 (a) 化合物 (Ig) は、次の反応式に従い、一般式 (VIII) で表される化合物にヒドロキシルアミンまたはその誘導体 (VII) もしくはそれらの塩を作用させた後、含窒素化合物 (V) を作用させることにより得られる。



(式中、A、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、W、Y、m及びnは前記した意味を有する)

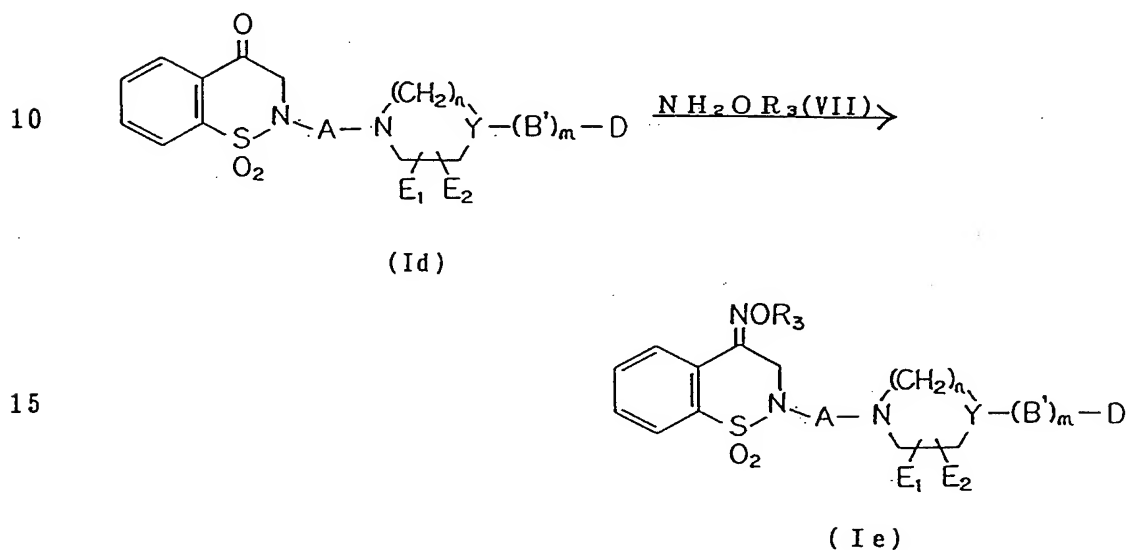
- 25 上記の化合物 (VIII) とヒドロキシルアミンまたはその誘導体 (VII) との反応は、必要に応じて、ピリジン、トリエチルアミン、コリジン、DBU、酢酸ナトリウム等の有機塩基や炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基等の存在下実施され、ヒドロキシルアミンまたはその誘導体 (VII) としては、それらの有機酸塩もしくは無機酸塩も利用することができる。

この反応は、必要に応じて適当な溶媒、例えば、メタノール、エタノール、ブ

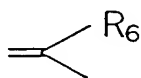
ロパノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を用い、<sup><18></sup>0℃～還流温度、好ましくは0℃～100℃で行われる。

また、得られた化合物 (IX) から化合物 (Ig) への変換は、方法 1 (a) に示した化合物 (XXIII) から化合物 (Ib) への変換と同様の条件で実施できる。

- 5 (b) 化合物 (Ie) は、次の反応式に従い、化合物 (Id) にヒドロキシルアミンまたはその誘導体 (VII) もしくはそれらの塩を作用させることにより得られる。



- 20 [式中、B' は Y が CH を示す場合は、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基、置換されていてもよいヒドロキシメチレン基、基-CHR<sub>s</sub>- (ここで、R<sub>s</sub> は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を示す) または置換されていてもよい環状もしくは非環状アセタール基を示し、Y が
- 25 C = を示す場合は、基



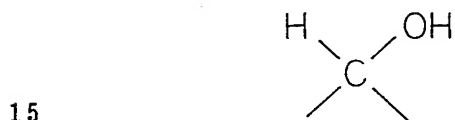
(ここで、二重結合は Y で結合しており、R<sub>s</sub> は置換されていてもよいアルキル



- 基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基  
 を示す)を示し、Yが窒素原子を示す場合は、カルボニル基、スルホニル基、ア  
 ルキレン基、アルケニレン基または基-CHR<sub>7</sub>- (ここで、R<sub>7</sub>は置換されてい  
 てもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていても  
 5 よいアラルキル基を示す)を示し、A、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、Y、m及びnは前  
 記した意味を有する]

化合物(Id)から化合物(Ie)への変換は、方法3(a)に示した化合物(VI  
 II)から化合物(IX)への変換と同様の条件で実施できる。

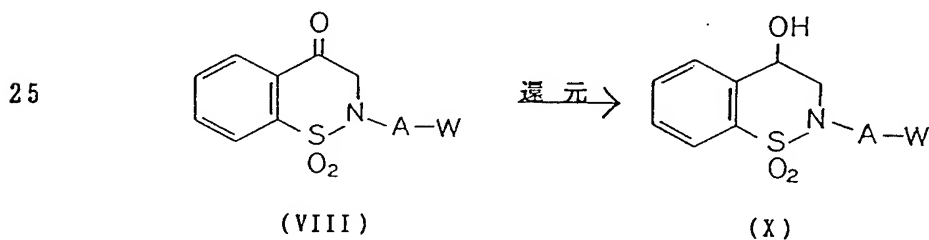
- 10 方法4:  
 ベンゾチアジン誘導体(I)のうち、Zが基



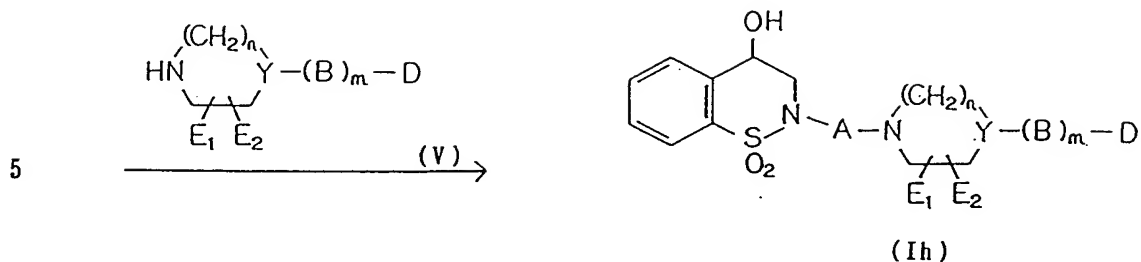
で表される化合物(Ih)及び(If)は以下の方法のいずれかにより合成できる。

なお、含窒素化合物(V)の中に還元剤と反応する基がある場合には、(a)を  
 選択することが望ましい。

- 20 (a) 化合物(Ih)は、次の反応式に従い、一般式(VIII)で表される化合物  
 を還元して、化合物(X)とした後、含窒素化合物(V)を作用させることにより  
 得られる。



&lt;20&gt;

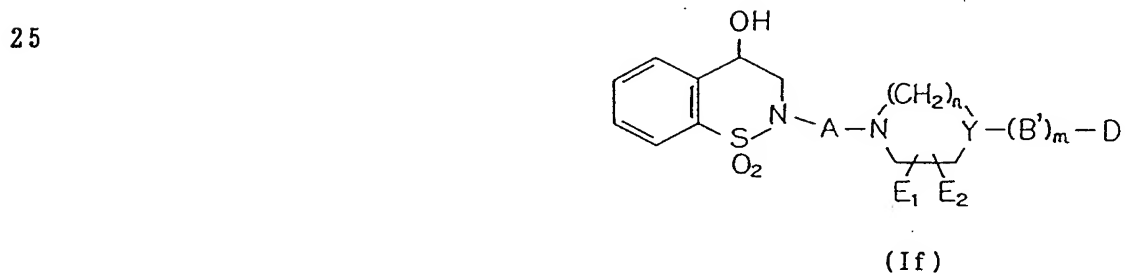
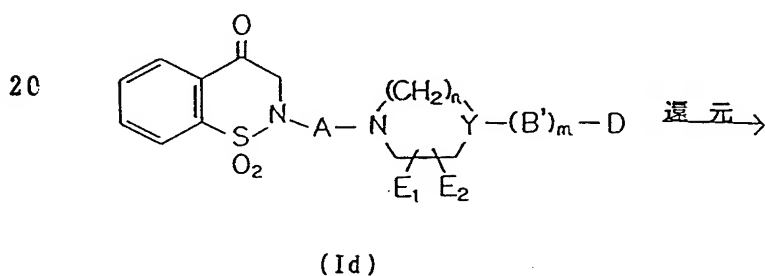


(式中、A、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、W、Y、m及びnは前記した意味を有する)

化合物(VIII)から化合物(X)への変換は、化合物(VIII)で表される化合物を水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリ-n-スズ等の還元剤を用い、通常使用される溶媒中、-78℃~還流温度、好ましくは、-20℃~室温で処理することにより行われる。

さらに、化合物(X)から化合物(Ih)への変換は、方法1(a)に示した化合物(XXIII)から化合物(Ib)への変換と同様の条件で実施できる。

(b) 次の反応式に従い、化合物(If)は化合物(Id)で表される化合物を還元することにより得られる。



(式中、A、B'、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、Y、<sup><21></sup>m及びnは前記した意味を有する)

化合物 (Id) から化合物 (If) への変換は、方法 4 (a) に示した化合物 (VI II) から化合物 (X) への変換と同様の条件で実施できる。

# 5 方法 5 :

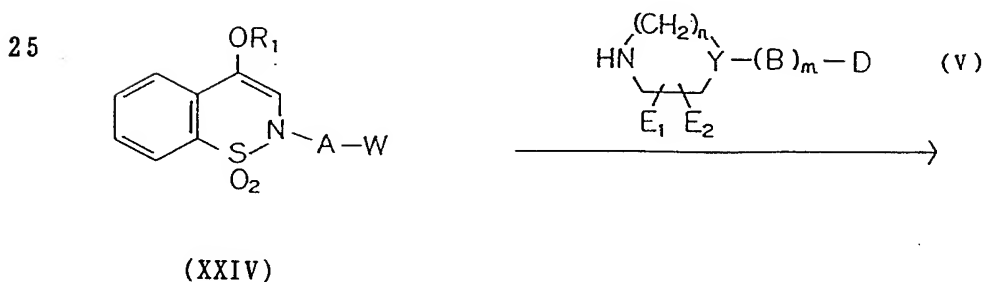
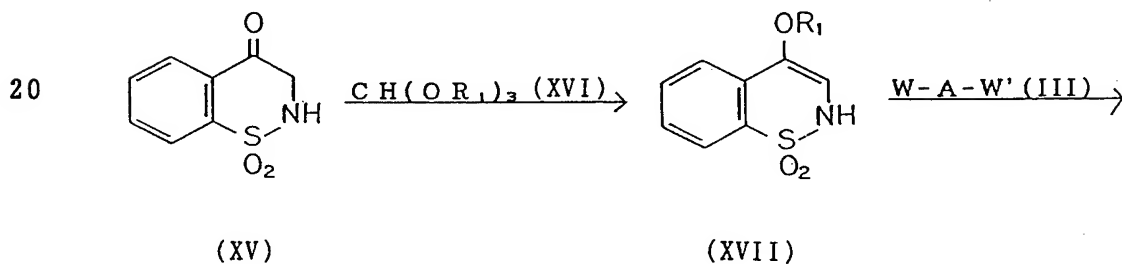
ベンゾチアジン誘導体 (I) のうち、Zが基



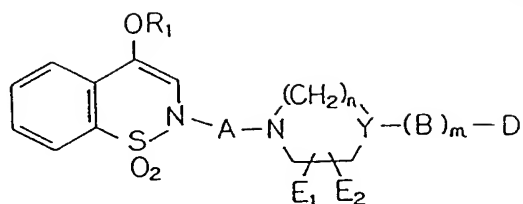
で表される化合物 (II) は以下の方法により合成できる。

次の反応式に従い、一般式 (XV) で示される化合物と一般式 (XVI) で示される化合物とを反応させて一般式 (XVII) で表される化合物とし、次いでこれに一般式 (III) で表される化合物を反応させ、一般式 (XXIV) で表される化合物とし、更に、この化合物 (XXIV) に一般式 (V) で表される含窒素化合物を作用させることにより得られる。

15



&lt;22&gt;



(II)

(式中、A、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、R<sub>1</sub>、W、W'、Y、m及びnは前記した意味を有する)

上記反応において、化合物(XV)から化合物(XVII)への変換は、p-トルエン  
 10 スルホン酸、三フッ化ホウ素・エーテル錯体、アンバーライト15等の存在下、  
 化合物(XVI)を化合物(XV)に作用させることにより行われる。

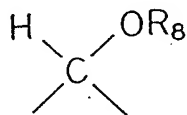
この反応に使用される溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール  
 、ブタノール等が例示され、反応は-78℃～還流温度で行われる。

さらに、化合物(XVII)から化合物(II)への変換は、方法1(a)の化合物  
 15 (XXII)から化合物(Ib)への変換と同様の条件で実施できる。

#### 方法 6 :

ベンゾチアジン誘導体(I)のうち、Zが基

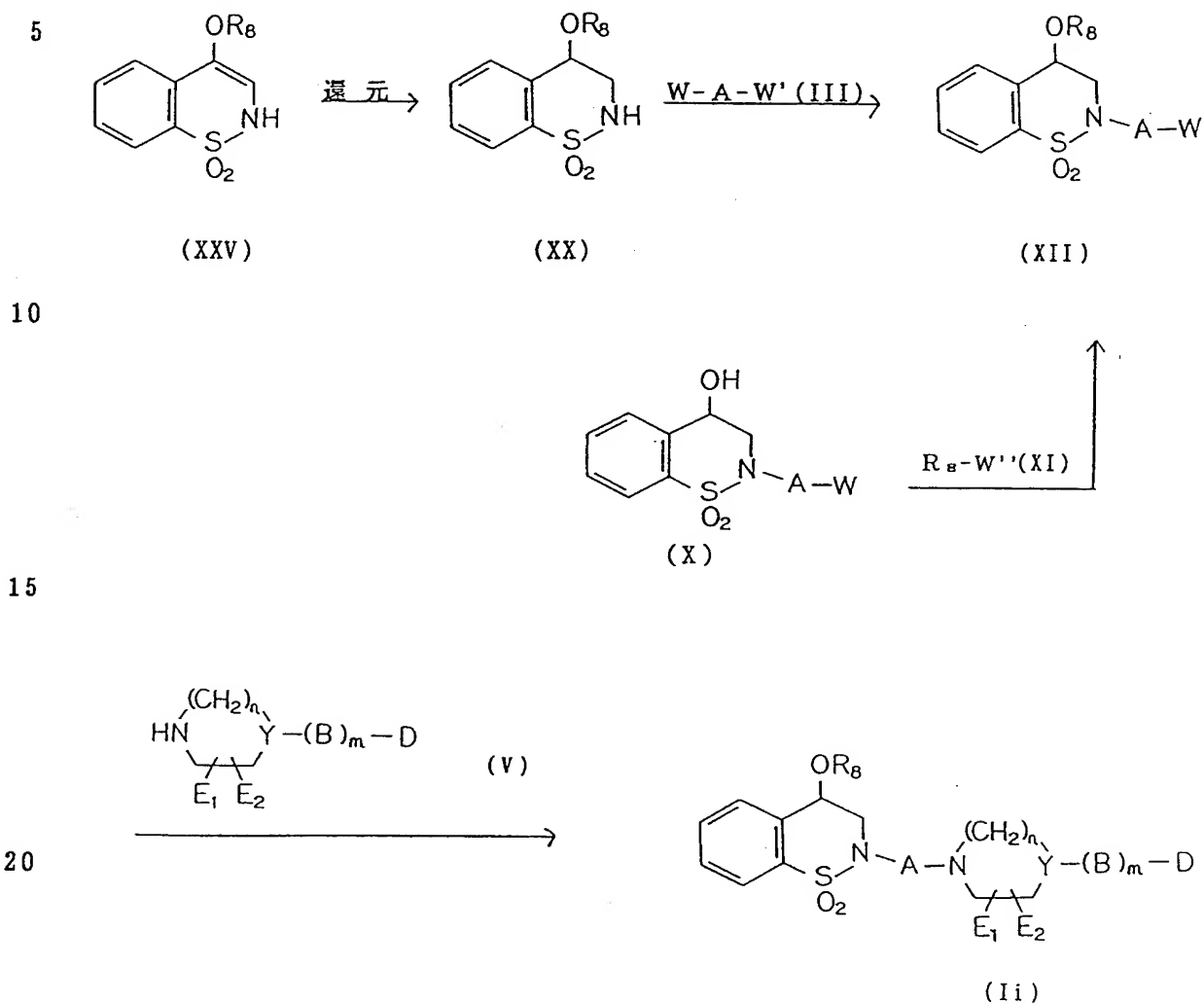
20



で表される化合物(II)は以下の方法により合成できる。

25 次の反応式に従い、① 一般式(XXV)で表される化合物を還元して一般式(XX)  
 で表される化合物とした後、これに一般式(III)で表される化合物を反応させ  
 るか、または、② 一般式(X)で表される化合物に一般式(XI)で表される化合  
 物を反応させることにより得られる化合物(XII)に、一般式(V)で表される含  
 窒素化合物を反応させることにより、一般式(II)で表される化合物が得られる。

この際、 $R_8$ の種類により①または②のうちから適当な方法を選択することが望ましい。



(式中、A、B、D、 $E_1$ 、 $E_2$ 、 $R_8$ 、W、 $W'$ 、 $W''$ 、Y、m及びnは前記した意味を有する)

上記反応において、化合物(XXV)から化合物(XX)への変換は、化合物(XXV)をパラジウム-炭素、白金等の触媒の存在下、 $-78^{\circ}\text{C}$ ～還流温度、好ましくは室温で、通常使用される溶媒中、水素ガスで処理することにより行われる。また、化合物(XX)から化合物(XII)への変換は、方法1(a)に示した化合物(

XXII) から化合物 (XXIII) への変換と<sup><24></sup>同様の条件で実施できる。

一方、化合物 (X) から化合物 (XII) への変換は、化合物 (X) を無機塩基または、有機塩基で処理した後、もしくは、これらの塩基の共存下に化合物 (X) に化合物 (XI) を作用させることにより行われる。

- 5 化合物 (XI) の基 W'' は、脱離基であり、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基のようなアルキルスルホニルオキシ基または p-トルエンスルホニルオキシ基のようなアリールスルホニルオキシ基等が例示される。

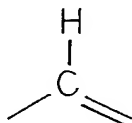
- 10 また、上記反応において使用される無機塩基または有機塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウム ビス (トリメチルシリル) アミド、リチウム ジイソプロピルアミド、カリウム t-ブトキシド等が例示される。さらに、この反応に使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、トルエン等が例示され、反応は -78℃ ~ 還流温度で行われる。

- 15 化合物 (XII) から化合物 (Ii) への変換は、方法 1 (a) の化合物 (XXIII) から化合物 (Ib) への変換と同様の条件で実施できる。

#### 方 法 7 :

ベンゾチアジン誘導体 (I) のうち、Z が基

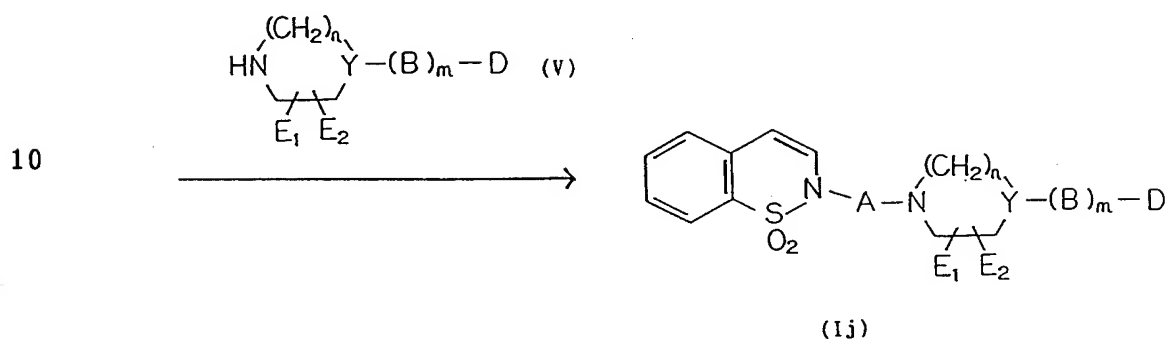
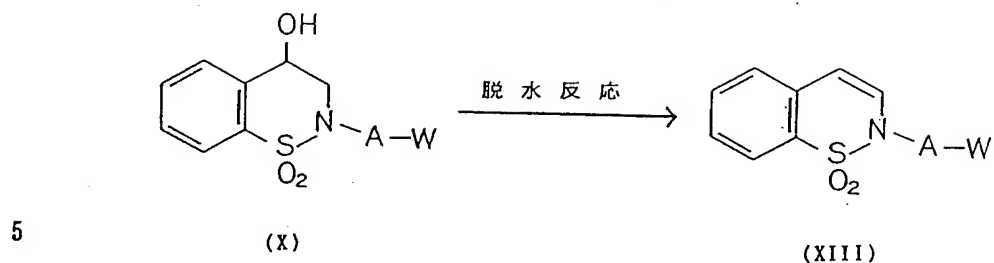
20



- 25 で表される化合物 (Ij) は以下の方法により合成できる。

次の反応式に従い、一般式 (X) で表される化合物を脱水処理して一般式 (XII I) で表される化合物とした後、これに一般式 (V) で表される含窒素化合物を作用させることにより一般式 (Ij) で表される化合物が得られる。

&lt;25&gt;



15 (式中、A、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、W、Y、m及びnは前記した意味を有する)

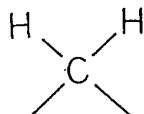
上記反応において、化合物(X)から化合物(XIII)への変換は、化合物(X)にジクロロメタン、クロロホルム、トルエン等の溶媒中、メタンスルホニルクロリドまたはp-トルエンスルホニルクロリドとトリエチルアミン、ピリジン、コリジン等の塩基を作用させた後、室温～還流温度で前記塩基またはシリカゲルで

20 処理することにより行われる。

さらに化合物(XIII)から化合物(Ij)への変換は、方法1(a)に示した化合物(XXIII)から化合物(Ib)への変換と同様の条件で実施できる。

方法 8 :

25 ベンゾチアジン誘導体(I)のうち、Zが基

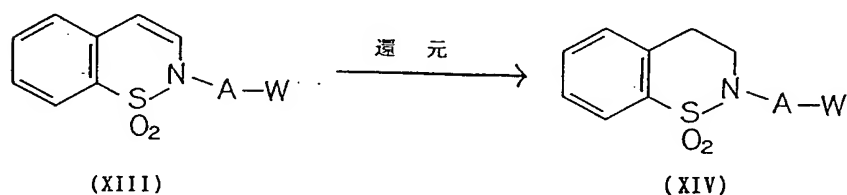


で表される化合物 (Ik) は以下の方法により合成できる。<sup><26></sup>

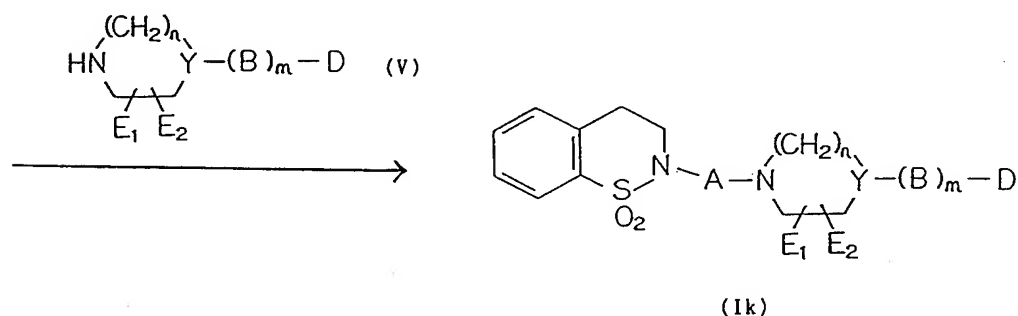
次の反応式に従い、一般式 (XIII) で表される化合物を還元して一般式 (XIV) で表される化合物とした後、これに一般式 (V) で表される含窒素化合物を反応させることにより一般式 (Ik) で表される化合物が得られる。

5

10



15



20 (式中、A、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、W、Y、m及びnは前記した意味を有する)

上記反応において、化合物 (XIII) から化合物 (XIV) への変換は、方法6の化合物 (XXV) から化合物 (XX) への変換と同様の方法で実施できる。

さらに化合物 (XIV) から化合物 (Ik) への変換は、方法1 (a) に示した化合物 (XXIII) から化合物 (Ib) への変換と同様の条件で実施できる。

25 以上の各方法により得られた本発明化合物 (I) は、必要に応じて種々の酸を作用させてその塩に変換することができる。さらにその塩は、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の手段で精製することができる。

ベンゾチアジン誘導体 (I) をその塩とするために利用される酸としては、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸及びマレイン酸、フマル酸、酒



石酸、乳酸、クエン酸、酢酸、メタンスルホン酸、<sup><27></sup>p-トルエンスルホン酸、アジピン酸、パルミチン酸、タンニン酸等の有機酸を挙げることができる。

上記の如くして得られる本発明のベンゾチアジン誘導体（I）及びそれらの塩は、後記試験例で示す如く強力なセロトニン2遮断作用を有し、また、 $\alpha_1$ 遮断作用に対する選択性に優れていた。さらに、毒性試験の結果、安全性が高いことが明らかになった。したがって、本発明化合物は、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害等の循環器系疾患治療剤として利用することができる。

本発明のベンゾチアジン誘導体（I）を医薬として用いる場合、それ自体で有効量を投与してもよいが、公知の製剤の手法を利用し、各種の剤形として投与することもできる。

医薬としての投与剤形の例としては、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤等の経口投与薬剤、注射剤、坐剤等の非経口投与薬剤を挙げることができ、何れの場合にも製剤上使用される公知の液体もしくは固体の希釈剤または担体を使用することができる。

このような希釈剤や担体の例としては、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、シクロデキストリン、トラガカント、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、シリカ、乳糖、結晶セルロース、砂糖、澱粉、リン酸カルシウム、植物油、カルボキシメチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、水、エタノール、グリセリン、マンニトール、シロップ等が挙げられる。

本発明化合物（I）を医薬として使用する場合の投与量は、投与の目的、投与対象者の年齢、体重、状態等により異なるが、経口投与の場合、一般に0.01～1000mg／日程度とすればよい。

&lt;28&gt;

## 実施例

次に実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明は何らこれら実施例等に制約されるものではない。

## 5 実施例 1

3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオキシド トリメチレン アセタール (化合物1) の合成:

3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオキシド 2.96 g (15 mmol)、トリメチレングリコール 5.71 g (75 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物 285 mg (1.5 mmol) 及びトルエン 75 ml の混合物をディーン & スターク (Dean & Stark) 水分離器をとりつけた容器中で30時間還流した。

反応混合物を冷却し、この中へ0.02規定水酸化ナトリウム水溶液100 ml、酢酸エチルを順に加え分液した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られる油状物を、シリカゲルとしてメルク (Merck) 社のNo. 9385 (以下の実施例においても同一の物を使用) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製を行い、1.01 g (収率26%) の標題化合物を得た。

## 20 実施例 2

3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-スビロ-2'-[(4'R,5'R)-ジメチル-1',3'-ジオキサラン] 1,1-ジオキシド (化合物2) の合成:

3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオキシド 410 mg (2.08 mmol)、(2R,3R)-2,3-ブタンジオール 517 mg (5.70 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物 38 mg (0.2 mmol) のベンゼン (10 ml) 溶液をディーン&スターク (Dean & Stark) 水分離器をとりつけた容器中で20時間還流した。

反応混合物に、酢酸エチルを加えて、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、

水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム<sup><29></sup>で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液 塩化メチレン：酢酸エチル＝30：1）で精製して545mg（収率97％）の標題化合物を得た。

### 5 実施例 3

3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-スピロ-2'-(1',3'-オキサチオラン) 1,1-ジオキシド（化合物3）の合成：

3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオキシド 986mg（5mmol）、β-メルカプトエタノール 586mg（7.5mmol）の塩化メチレン（20ml）溶液中へ、冷却攪拌下に三フッ化ホウ素エチルエーテル錯塩 615μl（5mmol）を加えた。反応混合物を室温で27時間攪拌後、炭酸カリウム 691mg（5mmol）を含む水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液 クロロホルム）で精製して、1.00g（収率78％）の標題化合物を得た。

### 実施例 4

3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-スピロ-2'-(1',3'-ジチオラン) 1,1-ジオキシド（化合物4）の合成：

3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオキシド 1.97g（10mmol）、1,2-エタンジチオール 1.51g（16mmol）の塩化メチレン（38ml）溶液中へ、氷冷攪拌下に三フッ化ホウ素エチルエーテル錯塩 250μl（2mmol）を加え、室温で攪拌した。

28時間後に三フッ化ホウ素エチルエーテル錯塩 250μl（2mmol）を追加して、さらに66時間攪拌した。実施例3と同様の後処理を行い、得られた粗生成物をクロロホルムで洗浄して、1.88g（収率69％）の標題化合物を得た。

&lt;30&gt;

## 実施例 5

3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-スピロ-2'-(1',3'-ジチアン) 1,1-ジオキシド (化合物5) の合成:

3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオキシド 1.97 g (10 mmol)、1,3-プロパンジチオール 1.62 g (15 mmol) の塩化メチレン (50 ml) 懸濁液中へ、冷却攪拌下に三フッ化ホウ素エチルエーテル錯塩 710 mg (5 mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、塩化メチレンで洗浄した。

濾液と洗液を合わせて、1%-炭酸カリウム水溶液 (100 ml)、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた粗結晶と先に得た結晶を合わせて、アセトニトリルより再結晶して2.55 g (収率89%) の標題化合物を得た。

## 実施例 6

4,4-ビス(エチルチオ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン 1,1-ジオキシド (化合物6) の合成:

3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオキシド 197 mg (1 mmol)、エタンチオール 223  $\mu$ l (3 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液中へ、冷却攪拌下に三フッ化ホウ素エチルエーテル錯塩 50  $\mu$ l (0.4 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。実施例3と同様に後処理、精製を行い、285 mg (収率94%) の標題化合物を得た。

## 実施例 7

4,4-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン 1,1-ジオキシド (化合物7) の合成:

3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 985 mg (5 mmol)、オルトギ酸メチル 10 ml (91.4 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液中へ、冷却攪拌下に三フッ化ホウ素エチルエーテル錯塩 0.75 ml (6 mmol) を加え、室温で攪拌した。85時間後に三フッ化ホウ素エチ

ルエーテル錯塩 0.75 ml (6 mmol<sup><31></sup>) を追加して、さらに 20 時間攪拌した。

氷冷下、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 酢酸エチル : 塩化メチレン = 1 : 20) で精製して 83 mg (収率 6.8%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 8

10 4-メトキシ-2H-1,2-ベンゾチアジン 1,1-ジオキシド  
(化合物 8) の合成 :

3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオキシド 1.97 g (10 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物 500 mg (2.6 mmol)、オルトギ酸メチル 20 ml 及びメタノール 20 ml の混合物を 3 時間還流した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 塩化メチレン : 酢酸エチル = 40 : 1) で精製して、2.06 g (収率 97%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 9

20 4-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン  
1,1-ジオキシド (化合物 9) の合成 :

化合物 8、1.50 g (7.1 mmol)、10% パラジウム-炭素 300 mg のエタノール (70 ml) 懸濁液を水素ガス雰囲気下で 24 時間、激しく攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 塩化メチレン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製して、1.50 g (収率 99%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 10

2-(2-クロロエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチア

ジン-4-オン 1,1-ジオキシド<sup><32></sup> エチレン アセタール (化合物10)

の合成:

60%-水素化ナトリウム 440mg (11mmol) のDMF (20ml)  
(懸濁液中へ、氷冷攪拌下に3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-  
5 4-オン 1,1-ジオキシド エチレン アセタール 2.41g (10mmol)  
のDMF (10ml) 溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間、室温で1時間  
攪拌後、氷冷し、1-ブロモ-2-クロロエタン 2.86g (20mmol) の  
DMF (10ml) 溶液を加えて、室温で16時間攪拌した。

反応混合物を減圧濃縮して、残渣に酢酸エチル-ベンゼン (3:1V/V) を加  
10 え、有機層を5%-クエン酸水溶液、水 (2回)、飽和食塩水で洗浄し、無水硫  
酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー (溶出液 酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製して、2.55g (収  
率84%) の標題化合物を得た。

#### 15 実施例 11

2-(3-クロロプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチ  
アジン-4-オン 1,1-ジオキシド エチレン アセタール (化合物11)  
の合成:

60%-水素化ナトリウム 2.20g (50mmol) のDMF (100ml)  
20 懸濁液中へ、氷冷攪拌下に3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4  
-オン 1,1-ジオキシド エチレン アセタール 12.06g (50mmol)  
のDMF (50ml) 溶液を加えた。反応混合物を0℃で30分間、室温で1  
時間攪拌後氷冷し、1,3-ジクロロプロパン 16.95g (150mmol)  
のDMF (50ml) 溶液を加えて、室温で17時間攪拌した。実施例10と  
25 同様に後処理、精製を行い、13.41g (収率84%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 12

2-(4-クロロブチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチア  
ジン-4-オン 1,1-ジオキシド エチレン アセタール (化合物12)

&lt;33&gt;

の合成：

実施例 10 において、1-ブロモ-2-クロロエタンにかえて同じモル数の 1,4-ジクロロブタンを使用して、実施例 10 と同様に反応、後処理、精製を行い、2.53 g (収率 76%) の標題化合物を得た。

5

## 実施例 13

2-(2-クロロエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-スピロ-2'-(1',3'-ジチオラン) 1,1-ジオキシド (化合物 13) の合成：

10 化合物 4、547 mg (2 mmol)、60%-水素化ナトリウム 88 mg (2.2 mmol)、1-ブロモ-2-クロロエタン 574 mg (4 mmol) 及び DMF (12 ml) を用いて、実施例 10 と同様に反応、後処理を行った。

得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して 533 mg (収率 79%) の標題化合物を得た。

15

## 実施例 14

2-(3-クロロプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-スピロ-2'-(1',3'-ジチオラン) 1,1-ジオキシド (化合物 14) の合成：

20 化合物 4、10.94 g (40 mmol)、60%-水素化ナトリウム 1.76 g (44 mmol)、1-ブロモ-3-クロロプロパン 18.89 g (120 mmol) 及び DMF (160 ml) を用いて、実施例 13 と同様に反応、後処理、精製を行い、13.17 g (収率 87%) の標題化合物を得た。

## 25 実施例 15

2-(2-クロロエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-スピロ-2'-(1',3'-ジチアン) 1,1-ジオキシド (化合物 15) の合成：

60%-水素化ナトリウム 66 mg (1.65 mmol) の DMF (10 ml)

1) 懸濁液中へ、氷冷攪拌下に化合物 5、<sup><34></sup>431mg (1.5mmol) の DMF (10ml) 溶液を加えた。反応混合物を室温で 1.5 時間、50℃で 0.5 時間攪拌後、氷冷し、1-ブロモ-2-クロロエタン 430mg (3mmol) の DMF (10ml) 溶液を加えて、室温で 16 時間攪拌した。

- 5 反応混合物を減圧濃縮して、残渣に半飽和炭酸カリウム水溶液 (50ml) を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 クロロホルム) に付し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して 403mg (収率 77%) の標題化合物を得た。

10

#### 実施例 16

2-(3-クロロプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-スビロ-2'-(1',3'-ジチアン) 1,1-ジオキシド (化合物 16) の合成:

- 15 化合物 5、1.15g (4mmol)、60%-水素化ナトリウム 176mg (4.4mmol)、1,3-ジクロロプロパン 1.36g (12mmol) 及び DMF (50ml) を用いて、実施例 15 と同様に反応、後処理を行った。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 酢酸エチル:ヘキサン = 1:2) に付し、得られた粗生成物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、  
20 1.00g (収率 69%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 17

2-(3-ブロモプロピル)-4,4-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン 1,1-ジオキシド (化合物 17) の合成:

- 25 化合物 7、83mg (0.34mmol)、1,3-ジブロモプロパン 683mg (3.4mmol) 及び炭酸カリウム 97mg (0.70mmol) のアセトン (5ml) 懸濁液を 4 時間還流した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 酢酸エチル:ヘキサン = 1:3) で精製して 112mg (収率 90%) の標題化合物



&lt;35&gt;

物を得た。

## 実施例 18

2-(3-ブロモプロピル)-4-メトキシ-2H-1,2-ベンゾ

5      チアジン 1,1-ジオキシド (化合物 18) の合成:

化合物 8、527 mg (2.5 mmol)、1,3-ジブロモプロパン 2.51  
g (12.5 mmol) 及び炭酸カリウム 690 mg (5 mmol) のアセトン  
(37.5 ml) 懸濁液を 2 時間還流した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃  
縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 酢酸エチル:ヘ  
10      キサン=1:4) で精製して、706 mg (収率 85%) の標題化合物を得た。

## 実施例 19

2-(3-ブロモプロピル)-4-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-

1,2-ベンゾチアジン 1,1-ジオキシド (化合物 19) の合成:

15      化合物 9、213 mg (1 mmol)、1,3-ジブロモプロパン 1.00 g  
(5 mmol) 及び炭酸カリウムのアセトン (10 ml) 懸濁液を 4 時間還流し  
た。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィー (溶出液 酢酸エチル:ヘキサン=1:3) で精製して、294  
mg (収率 88%) の標題化合物を得た。

20

## 実施例 20

2-(3-クロロプロピル)-4-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-

1,2-ベンゾチアジン 1,1-ジオキシド (化合物 20) の合成:

化合物 9、852 mg (4 mmol)、1-ブロモ-3-クロロプロパン 9  
25      42 mg (6 mmol) 及び炭酸カリウム 1.10 g (8 mmol) のアセトン  
(40 ml) 懸濁液を 10 時間還流した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃  
縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 酢酸エチル:ヘ  
キサン=1:2) で精製して、1.11 g (収率 95%) の標題化合物を得た。

&lt;36&gt;

## 実施例 21

2-(3-クロロプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオキシド (化合物 21) の合成:

化合物 11、3.18 g (10 mmol)、3 規定塩酸 (40 ml) 及びメタノール (40 ml) の混合物を 5 時間還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 酢酸エチル:ヘキサン=3:2) で精製して、2.66 g (収率 97%) の標題化合物を得た。

10

## (別法)

実施例 10 において、3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオキシド エチレン アセタールにかえて 3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1.97 g (10 mmol) を、1-ブromo-2-クロロエタンにかえて 1-ブromo-3-クロロプロパン 4.72 g (30 mmol) をそれぞれ使用して、実施例 10 と同様に反応、後処理、精製を行い、721 mg (収率 26%) の標題化合物を得た。

15

## 実施例 22

2-(3-クロロプロピル)-4-ヒドロキシイミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン 1,1-ジオキシド (化合物 22) の合成:

化合物 21、1.64 g (6 mmol)、酢酸ナトリウム 738 mg (9 mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン 625 mg (9 mmol) 及びメタノール (50 ml) の混合物を 40 時間還流した。

25

反応混合物を減圧濃縮し、残渣に半飽和炭酸カリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 酢酸エチル:ヘキサン=1:2) で精製して、1.51 g (収率 87%) の標題化合物

&lt;37&gt;

を得た。

## 実施例 23

2-(3-クロロプロピル)-4-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-  
5 -1,2-ベンゾチアジン 1,1-ジオキシド (化合物 23) の合成:

化合物 21、1.09 g (4 mmol) のエタノール (40 ml) 溶液中へ、  
氷冷撹拌下に水素化ホウ素ナトリウム 378 mg (10 mmol) を少量ずつ  
加えた後、反応混合物を 0℃ で 2 時間、室温で 18 時間撹拌した。

10 反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加えて塩化メチレンで抽出した。有機  
層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 酢酸エチル:ヘキサン=1:  
1) で精製して 1.03 g (収率 93%) の標題化合物を得た。

## (別法)

15 4-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン 1,1-ジ  
オキシド 398 mg (2 mmol)、1-ブロモ-3-クロロプロパン 471  
mg (3 mmol)、炭酸カリウム 552 mg (4 mmol) 及びアセトン (20 ml) の混合物を 10 時間還流した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 塩化メチレン  
20 : 酢酸エチル=20:1) で精製して 514 mg (収率 93%) の標題化合物を得た。

## 実施例 24

2-(3-クロロプロピル)-4-エトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-  
25 -1,2-ベンゾチアジン 1,1-ジオキシド (化合物 24) の合成:

化合物 23、130 mg (0.47 mmol) の DMF (2 ml) 溶液へ、氷  
冷撹拌下に 60%-水素化ナトリウム 23 mg (0.57 mmol)、ヨウ化エ  
チル 0.08 ml (0.94 mmol) を順に加え、氷冷下で 1 時間、さらに室温  
で 1 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチルを加え、<sup><38></sup>10%−クエン酸水溶液（2回）、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液 酢酸エチル：ヘキサン＝1：3）で精製して125mg（収率87%）の標題化合物を得た。

5

#### 実施例 25

4−ベンジルオキシ−2−（3−クロロプロピル）−3,4−ジヒドロ−

2H−1,2−ベンゾチアジン 1,1−ジオキシド（化合物25）の合成：

化合物23、138mg（0.50mmol）のDMF（2ml）溶液へ、氷  
10 冷攪拌下に60%−水素化ナトリウム 24mg（0.60mmol）、臭化ベン  
ジル0.12ml（1.0mmol）を順に加え、氷冷下で1時間、さらに室温で  
1時間攪拌した。実施例24と同様の後処理を行い、残渣をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィー（溶出液 酢酸エチル：ヘキサン＝1：4）で精製して139  
mg（収率76%）の標題化合物を得た。

15

#### 実施例 26

2−（3−クロロプロピル）−2H−1,2−ベンゾチアジン 1,1−ジ  
オキシド（化合物26）の合成：

化合物23、1.44g（5.2mmol）、トリエチルアミン 3.03g（  
20 30mmol）の塩化メチレン（52ml）溶液に、氷冷攪拌下に塩化メタンス  
ルホニル 1.2ml（15mmol）を加えて0℃で1時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を0.5規定塩酸、水、飽和炭酸水素  
ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃  
縮した。残渣を塩化メチレン（100ml）と酢酸エチル（50ml）に溶解し、  
25 シリカゲル50gを加えて室温で17時間攪拌後、反応混合物を濾過した。固  
形物より酢酸エチルで抽出し、濾液と抽出液をあわせて飽和炭酸水素ナトリウム  
水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液 塩化メチレン：酢酸エチル  
＝20：1）で精製して937mg（収率70%）の標題化合物を得た。

&lt;39&gt;

## 実施例 27

2 - (3 - クロロプロピル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - 1,2 - ベンゾチアジン 1,1 - ジオキシド (化合物 27) の合成:

- 5 化合物 26、82 mg (0.32 mmol)、酢酸 3 滴のエタノール (10 ml) 溶液に 10% パラジウム - 炭素 20 mg を加え、水素ガス気流下 72 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 酢酸エチル:ヘキサン = 1:3) で精製して 73 mg (収率 88%) の標題化合物を得た。

10

## 実施例 28

2 - [3 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - 1,2 - ベンゾチアジン - 4 - オン 1,1 - ジオキシド エチレン アセタール (化合物 28) の合成:

- 15 化合物 11、1.27 g (4 mmol)、1 - フェニルピペラジン 2.60 g (16 mmol) 及びヨウ化ナトリウム 6.00 g (40 mmol) の DMF (95 ml) 懸濁液を 80°C で 16 時間攪拌した。

- 反応混合物に酢酸エチル - ベンゼン (3:1 V/V) 400 ml を加え、有機層を半飽和炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 酢酸エチル) に付し、得られた粗結晶を 2 - プロパノール - イソプロピルエーテルより再結晶して 1.57 g (収率 88%) の標題化合物を得た。

20

## 実施例 29

- 25 2 - [2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - 1,2 - ベンゾチアジン - 4 - オン 1,1 - ジオキシド エチレン アセタール (化合物 29) の合成:

化合物 10、607 mg (2 mmol)、1 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン 721 mg (4 mmol) 及びヨウ化ナトリウム 600 mg (4 mmol)

1) のアセトニトリル (30 ml) <sup><40></sup>懸濁液を16時間還流した。

反応混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、有機層を半飽和炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 酢酸エチル:ヘキサン=1:1→酢酸エチル) で精製して443 mg (収率49%) の標題化合物を得た。

### 実施例 30

2-[4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオキシドエチレンアセタール (化合物30) の合成:

化合物10にかえて化合物12、663 mg (2 mmol) を使用して、実施例29と同様に反応、後処理、精製を行い、697 mg (収率73%) の標題化合物を得た。

### 実施例 31

2-[3-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イル)プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオキシドエチレンアセタール (化合物31) の合成:

化合物11、636 mg (2 mmol)、1-ジフェニルメチルピペラジン606 mg (2.4 mmol) 及び炭酸カリウム 332 mg (2.4 mmol) のアセトニトリル (30 ml) 懸濁液を40時間還流した。実施例22と同様に後処理を行い、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 メタノール:クロロホルム=3:97) に付し、得られた粗結晶をエタノールより再結晶して760 mg (収率71%) の標題化合物を得た。

### 実施例 32

2-[3-(4-フェニルピペリジノ)プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオキシドエチレンア

セタール (化合物 32) の合成：<sup><41></sup>

化合物 11、636 mg (2 mmol)、4-フェニルピペリジン 484 mg (3 mmol)、炭酸カリウム 415 mg (3 mmol) 及びヨウ化ナトリウム 600 mg (4 mmol) のアセトニトリル (30 ml) 懸濁液を 13 時間還流した。

実施例 29 と同様に後処理、精製を行い、693 mg (収率 78%) の標題化合物を得た。

### 実施例 33

2-[3-[4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオキシド エチレン アセタール (化合物 33) の合成：

化合物 11、318 mg (1 mmol)、1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン 288 mg (1.5 mmol)、炭酸カリウム 207 mg (1.5 mmol) 及びヨウ化ナトリウム 300 mg (2 mmol) のアセトニトリル (15 ml) 懸濁液を 17 時間還流した。実施例 31 と同様に後処理を行い、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 メタノール：クロロホルム = 3 : 97) に付し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して 326 mg (収率 69%) の標題化合物を得た。

20

### 実施例 34

2-[3-[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオキシド エチレン アセタール (化合物 34) の合成：

化合物 11、318 mg (1 mmol)、1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン二塩酸塩 264 mg (1 mmol)、炭酸水素ナトリウム 420 mg (5 mmol) 及びヨウ化ナトリウム 300 mg (2 mmol) のアセトニトリル (15 ml) 懸濁液を 20 時間還流した。実施例 31 と同様に後処理を行い、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 メタノール：クロロホルム

ム = 1 : 99) で精製を行い、<sup><42></sup>398mg (収率84%) の標題化合物を得た。

### 実施例 35

2-[3-[4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロ  
5 ビル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,  
1-ジオキシド エチレン アセタール (化合物35) の合成:

化合物11、318mg (1mmol)、1-(2-フルオロフェニル)ピペ  
ラジン塩酸塩 217mg (1mmol)、炭酸水素ナトリウム 336mg (4  
mmol) 及びヨウ化ナトリウム 300mg (2mmol) のアセトニトリル  
10 (15ml) 懸濁液を18時間還流した。実施例31と同様に後処理を行い、  
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 メタノール:クロロホル  
ム = 1:99) に付し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサン-エチルエーテ  
ルより再結晶して233mg (収率50%) の標題化合物を得た。

### 15 実施例 36

2-[3-[4-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロ  
ビル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,  
1-ジオキシド エチレン アセタール (化合物36) の合成:

1-(2-フルオロフェニル)ピペラジン塩酸塩にかえて1-(3-フルオロ  
20 フェニル)ピペラジン臭化水素酸塩 261mg (1mmol) を使用して、実  
施例35と同様に反応、後処理を行った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィー (溶出液 クロロホルム) で精製して369mg (収率80%) の標題  
化合物を得た。

### 25 実施例 37

2-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロ  
ロビル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン  
1,1-ジオキシド エチレン アセタール (化合物37) の合成:

1-(2-フルオロフェニル)ピペラジン塩酸塩にかえて1-(4-ヒドロキ



シフェニル) ピペラジン臭化水素酸塩<sup><43></sup> 259 mg (1 mmol) を使用して、実施例 35 と同様に反応、後処理を行った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 メタノール : クロロホルム = 3 : 97) で精製して 286 mg (収率 62%) の標題化合物を得た。

5

### 実施例 38

2-[3-[4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオキシド エチレン アセタール (化合物 38) の合成 :

10 1-(2-フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩にかえて 1-(4-クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩 233 mg (1 mmol) を使用して、実施例 35 と同様に反応、後処理を行った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 メタノール : クロロホルム = 1 : 99) で精製して 434 mg (収率 90%) の標題化合物を得た。

15

### 実施例 39

2-[3-[4-(4-メタンスルホンアミドフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオキシド エチレン アセタール (化合物 39) の合

20

成 :

化合物 11、159 mg (0.5 mmol)、4-(4-メタンスルホンアミドフェニル) ピペラジン塩酸塩 146 mg (0.5 mmol)、炭酸水素ナトリウム 168 mg (2 mmol) 及びヨウ化ナトリウム 150 mg (1 mmol) のアセトニトリル (15 ml) 懸濁液を 16 時間還流した。実施例 22 と  
25 同様に後処理を行い、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 メタノール : クロロホルム = 1 : 99 → 2 : 98 → 3 : 97) で精製して 133 mg (収率 50%) の標題化合物を得た。

### 実施例 40

2- [3- [4- (4-フルオロ<sup><44></sup>ベンゾイル) ピペリジノ] プロピル] -  
 3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-スピロ-2'-  
 (1',3'-ジオキソラン) 1,1-ジオキシド (化合物40) の合成:

化合物11、795 mg (2.5 mmol)、4- (4-フルオロベンゾイル)  
 5 ピペリジン塩酸塩 609 mg (2.5 mmol)、炭酸水素ナトリウム 804  
 mg (10 mmol) 及びヨウ化ナトリウム 750 mg (5 mmol) のアセ  
 トニトリル (25 ml) 懸濁液を26時間還流した。実施例31と同様に後処  
 理、精製を行い、1.02 g (収率84%) の標題化合物を得た。

#### 10 実施例 41

2- [3- [4- (2,4-ジフルオロベンゾイル) ピペリジノ] プロピ  
 ル] -3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,  
 1-ジオキシド エチレン アセタール (化合物41) の合成:

4- (4-メタンスルホンアミドフェニル) ピペラジン塩酸塩にかえて、4-  
 15 (2,4-ジフルオロベンゾイル) ピペリジン塩酸塩 157 mg (0.6 mmol  
 1) を使用して、実施例39と同様に反応、後処理を行った。残渣をシリカゲ  
 ルカラムクロマトグラフィー (溶出液 塩化メチレン:メタノール=15:1)  
 で精製して171 mg (収率68%) の標題化合物を得た。

#### 20 実施例 42

2- [2- [4- (6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3  
 -イル) ピペリジノ] エチル] -3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾ  
 チアジン-4-オン 1,1-ジオキシド エチレン アセタール (化合  
 物42) の合成:

25 化合物10、304 mg (1 mmol)、4- (6-フルオロ-1,2-ベン  
 ズイソオキサゾール-3-イル) ピペリジン 264 mg (1.2 mmol)、  
 炭酸水素ナトリウム 168 mg (2 mmol) 及びヨウ化ナトリウム 300  
 mg (2 mmol) のアセトニトリル (20 ml) 懸濁液を18時間還流した。  
 実施例22と同様に後処理を行い、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフイ

一（溶出液 塩化メチレン：メタノール＝30：1）で精製して270mg（収率55%）の標題化合物を得た。

### 实施例 43

5            2-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-  
              -イル)ピペリジノ]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベン  
              ゾチアジン-4-オン    1,1-ジオキシド    エチレン    アセタール(化  
              合物43)の合成:

化合物 11、95 mg (0.3 mmol)、4-(6-フルオロ-1,2-ベン  
ズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジン 72 mg (0.3 mmol)、炭  
酸水素ナトリウム 101 mg (1.2 mmol) 及びヨウ化ナトリウム 90  
mg (0.6 mmol) のアセトニトリル (7.5 ml) 懸濁液を 22 時間還流し  
た。実施例 42 と同様に後処理、精製を行い、128 mg (収率 85%) の標  
題化合物を得た。

### 实施例 44

2- [3- [4- (1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル) ピペラジ  
ン-1-イル] プロピル] -3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチア  
ジン-4-オン 1,1-ジオキシド エチレン アセタール (化合物44)  
の合成:

化合物 11、318 mg (1 mmol)、1-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル) ピペラジン 329 mg (1.5 mmol)、炭酸カリウム 207 mg (1.5 mmol) 及びヨウ化ナトリウム 300 mg (2 mmol) のアセトニトリル (15 ml) 懸濁液を 15 時間還流した。実施例 31 と同様に後  
25 処理を行い、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 メタノール : クロロホルム = 1 : 99) で精製を行い、501 mg (収率 100%) の標  
題化合物を得た。

### 实施例 45

2 - [3 - [4 - (6 - フルオロ<sup><46></sup> - 1H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジノ] プロピル] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - 1,2 - ベンゾチアジン - 4 - オン 1,1 - ジオキシド エチレン アセタール (化合物 45) の合成:

- 5 化合物 11、159 mg (0.5 mmol)、4 - (6 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン 164 mg (0.75 mmol)、炭酸カリウム 104 mg (0.75 mmol) 及びヨウ化ナトリウム 150 mg (1 mmol) のアセトニトリル (10 ml) 懸濁液を 15 時間還流した。実施例 22 と同様に後処理を行い、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 メタノール : クロロホルム = 1 : 19) に付し、得られた粗結晶をクロロホルム - エチルエーテルより再結晶して 204 mg (収率 82%) の標題化合物を得た。
- 10

#### 実施例 46

- 15 2 - [3 - [4 - (2 - ピリジル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - 1,2 - ベンゾチアジン - 4 - オン 1,1 - ジオキシド エチレン アセタール (化合物 46) の合成:
- 1 - (1,2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) ピペラジンにかえて 1 - (2 - ピリジル) ピペラジン 245 mg (1.5 mmol) を使用して、実施例 44 と同様に反応、後処理を行った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 メタノール : クロロホルム = 2 : 98) で精製して 336 mg (収率 76%) の標題化合物を得た。
- 20

#### 実施例 47

- 25 2 - [3 - [4 - (2 - ピリミジル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - 1,2 - ベンゾチアジン - 4 - オン 1,1 - ジオキシド エチレン アセタール (化合物 47) の合成:
- 1 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン二塩酸塩にかえて 1 - (2 - ピリミジル) ピペラジン二塩酸塩 237 mg (1 mmol) を使用して、実施例 34

と同様に反応、後処理を行った。<sup><47></sup> 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液 メタノール：クロロホルム＝２：９８）で精製して３９０ｍｇ（収率８８％）の標題化合物を得た。

#### 5 実施例 48

２－〔３－〔４－（４－フルオロベンゾイル）ピペリジノ〕プロピル〕－  
３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，２－ベンゾチアジン－４－スピロ－２’－  
（１’，３’－ジチオラン） １，１－ジオキシド（化合物４８）の合成：

化合物１４、３５０ｍｇ（１ｍｍｏｌ）、４－（４－フルオロベンゾイル）ピ  
10 ペリジン塩酸塩 ２４４ｍｇ（１ｍｍｏｌ）、炭酸水素ナトリウム ３３６ｍｇ  
（４ｍｍｏｌ）及びヨウ化ナトリウム ３００ｍｇ（２ｍｍｏｌ）のアセトニト  
リル（１５ｍｌ）懸濁液を１７時間還流した。実施例２２と同様に後処理を行い、  
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液 塩化メチレン：メタノー  
ル＝９７：３）で精製して４５０ｍｇ（収率８６％）の標題化合物を得た。

15

#### 実施例 49

２－〔３－〔４－（６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペ  
リジノ〕プロピル〕－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，２－ベンゾチアジン－  
４－スピロ－２’－（１’，３’－ジチオラン） １，１－ジオキシド（化合物  
20 ４９）の合成：

４－（４－フルオロベンゾイル）ピペリジン塩酸塩にかえて、４－（６－フル  
オロ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン ２１９ｍｇ（１ｍｍｏｌ）  
を使用して、実施例４８と同様に反応、後処理、精製を行い、２４０ｍｇ（収率  
４５％）の標題化合物を得た。

25

#### 実施例 50

２－〔３－〔４－（４－ヒドロキシフェニル）ピペラジン－１－イル〕プロ  
ピル〕－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，２－ベンゾチアジン－４－スピロ  
－２’－（１’，３’－ジチオラン） １，１－ジオキシド（化合物５０）の合

&lt;48&gt;

成：

4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩にかえて、1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン臭化水素酸塩 259 mg (1 mmol) を使用して、実施例 48 と同様に反応、後処理を行った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 塩化メチレン：メタノール = 97 : 3 → 19 : 1) に付し、得られた粗結晶をアセトニトリル-イソプロピルエーテルより再結晶して 270 mg (収率 55%) の標題化合物を得た。

## 実施例 51

2-[2-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-スピロ-2'-(1',3'-ジチオラン) 1,1-ジオキシド (化合物 51) の合成：

化合物 13、336 mg (1 mmol)、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン 276 mg (1.5 mmol)、炭酸水素ナトリウム 504 mg (6 mmol) 及びヨウ化ナトリウム 300 mg (2 mmol) のアセトニトリル (15 ml) 懸濁液を 44 時間還流した。実施例 31 と同様に後処理を行い、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1) に付し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して 315 mg (収率 66%) の標題化合物を得た。

## 実施例 52

2-[2-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-スピロ-2'-(1',3'-ジチオラン) 1,1-ジオキシド (化合物 52) の合成：

化合物 13、168 mg (0.5 mmol)、1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン臭化水素酸塩 130 mg (0.5 mmol)、炭酸水素ナトリウム 168 mg (2 mmol) 及びヨウ化ナトリウム 150 mg (1 mmol)

のアセトニトリル (15 ml) 懸濁液を<sup><49></sup>20時間還流した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 メタノール：クロロホルム=3：97) に付し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、78 mg (収率33%) の標題化合物を得た。

5

### 実施例 53

2-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-スビロ-2'-(1',3'-ジチアン) 1,1-ジオキシド (化合物53) の合成：

10

化合物16、364 mg (1 mmol)、1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン臭化水素酸塩 259 mg (1 mmol)、炭酸水素ナトリウム 336 mg (4 mmol)、ヨウ化ナトリウム 300 mg (2 mmol) 及びアセトニトリル (20 ml) を使用して、実施例52と同様に反応、後処理を行なった。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 メタノール：クロロホルム=3：97) で精製して337 mg (収率67%) の標題化合物を得た。

15

### 実施例 54

2-[2-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-スビロ-2'-(1',3'-ジチアン) 1,1-ジオキシド (化合物54) の合成：

20

化合物16にかえて化合物15、350 mg (1 mmol) を使用して実施例53と同様に反応、後処理を行った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 メタノール：クロロホルム=3：97) に付し、得られた粗結晶をアセトニトリル-イソプロピルエーテルより再結晶して100 mg (収率20%) の標題化合物を得た。

25

### 実施例 55

2-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロ

ビル] - 4,4-ジメトキシ-<sup><50></sup>3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチ  
アジン 1,1-ジオキシド (化合物 55) の合成:

化合物 17、112 mg (0.3 mmol)、1-(4-フルオロフェニル)  
ピペラジン 81 mg (0.45 mmol) 及び炭酸カリウム 83 mg (0.6 m  
5 mol) の 1,4-ジオキサン (10 ml) 懸濁液を 90°C で 15 時間攪拌した。  
反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト  
グラフィー (溶出液 メタノール:塩化メチレン=1:30) で精製して、14  
6 mg (収率 99%) の標題化合物を得た。

#### 10 実施例 56

2-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロ  
ビル]-4-メトキシ-2H-1,2-ベンゾチアジン 1,1-ジオキシ  
ド (化合物 56) の合成:

化合物 18、664 mg (2 mmol)、1-(4-フルオロフェニル)ピペ  
15 ラジン 432 mg (2.4 mmol) 及び炭酸カリウム 552 mg (4 mmol)  
の 1,4-ジオキサン (30 ml) 懸濁液を 13 時間還流した。反応混合物  
を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(溶出液 塩化メチレン:メタノール=40:1) で精製して、785 mg (収  
率 91%) の標題化合物を得た。

20

#### 実施例 57

2-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロ  
ビル]-4-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン  
1,1-ジオキシド (化合物 57) の合成:

25 化合物 19、250 mg (0.74 mmol)、1-(4-フルオロフェニル)  
ピペラジン 170 mg (0.90 mmol) 及び炭酸カリウム 207 mg (1.  
5 mmol) の 1,4-ジオキサン (10 ml) 懸濁液を 6 時間還流した。反応  
混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー (溶出液 塩化メチレン:メタノール=30:1) で精製して、303 m



g (収率 94%) の標題化合物を得た。<sup><51></sup>

#### 実施例 58

2-[3-[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジノ]プロピル]-  
5 4-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン 1,1-  
ジオキシド (化合物 58) の合成:

化合物 20、145 mg (0.5 mmol)、4-(4-フルオロベンゾイル)  
ピペリジン塩酸塩 182 mg (0.75 mmol)、炭酸水素ナトリウム 16  
8 mg (2 mmol) 及びヨウ化ナトリウム 150 mg (1 mmol) のアセ  
10 トニトリル (10 ml) 懸濁液を 20 時間還流した。実施例 31 と同様に後処  
理を行い、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 塩化メチレン  
: メタノール = 20 : 1) で精製して、220 mg (収率 95%) の標題化合物  
を得た。

#### 15 実施例 59

4-エトキシ-2-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-  
1-イル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン  
1,1-ジオキシド (化合物 59) の合成:

化合物 24、152 mg (0.5 mmol)、1-(4-フルオロフェニル)  
20 ピペラジン 135 mg (0.75 mmol)、炭酸水素ナトリウム 84 mg (  
1.0 mmol) 及びヨウ化ナトリウム 150 mg (1 mmol) のアセトニト  
リル (10 ml) 懸濁液を 19 時間還流した。実施例 31 と同様に後処理を行  
い、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 塩化メチレン : メタ  
ノール = 30 : 1) で精製して、190 mg (収率 85%) の標題化合物を得た。

25

#### 実施例 60

2-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロ  
ピル]-4-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジ

ン 1,1-ジオキシド (化合物<sup><52></sup>60) の合成:

化合物20、145mg (0.5mmol)、1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン臭化水素酸塩 155mg (0.6mmol)、炭酸水素ナトリウム 168mg (2mmol) 及びヨウ化ナトリウム 150mg (1mmol) の  
5 アセトニトリル (10ml) 懸濁液を20時間還流した。実施例31と同様に後処理を行い、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 塩化メチレン:メタノール=15:1) で精製して、70mg (収率32%) の標題化合物を得た。

#### 10 実施例 61

4-ベンジルオキシ-2-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン 1,1-ジオキシド (化合物61) の合成:

化合物25、109mg (0.3mmol)、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン 81mg (0.45mmol)、炭酸水素ナトリウム 50mg (0.6mmol) 及びヨウ化ナトリウム 90mg (0.6mmol) のアセトニトリル (6ml) 懸濁液を18時間還流した。実施例31と同様に後処理を行い、  
15 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 塩化メチレン:メタノール=40:1) で精製して、120mg (収率78%) の標題化合物を得た。

20

#### 実施例 62

2-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオキシド エチレン アセタール (化合物62) の合成:

25 60%-水素化ナトリウム 480mg (12mmol) のDMF (60ml) 懸濁液中へ、氷冷攪拌下に3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオキシド エチレン アセタール 2.42g (10mmol) のDMF (20ml) 溶液を加え、0℃で1時間、室温で1時間攪拌した。

次いで、反応混合物を0℃に冷却し、この中へ1-(3-クロロプロピル)-

4- (4-フルオロフェニル) <sup><53></sup>ピペラジン 3.85 g (15 mmol) のDMF  
(20 ml) 溶液を加え、室温で58時間攪拌した。実施例28と同様の後処  
理をした後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 酢酸エチル  
: ヘキサン = 3 : 1 → 酢酸エチル) で精製を行い、4.30 g (収率93%) の  
5 標題化合物を得た。

### 実施例 63

2- [3- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロ  
ピル] -3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-スピロ-  
10 2'- [(4'R,5'R)-ジメチル-1',3'-ジオキソラン] 1,1-  
ジオキシド (化合物63) の合成:

60%-水素化ナトリウム 24 mg (0.6 mmol)、化合物2、135 m  
g (0.5 mmol)、1- (3-クロロプロピル) -4- (4-フルオロフェ  
ニル) ピペラジン 192 mg (0.75 mmol) 及びDMF (6 ml) を用  
15 いて、実施例62と同様に反応を行った。実施例22と同様の後処理を行い、残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 塩化メチレン: メタノール  
= 20 : 1) で精製して176 mg (収率72%) の標題化合物を得た。

### 実施例 64

20 2- [3- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロ  
ピル] -3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-スピロ-  
2'- (1',3'-ジオキサン) 1,1-ジオキシド (化合物64) の合成:

60%-水素化ナトリウム 185 mg (4.63 mmol)、化合物1、9  
87 mg (3.86 mmol)、1- (3-クロロプロピル) -4- (4-フル  
25 オロフェニル) ピペラジン 1.49 g (5.79 mmol) 及びDMF (50 m  
l) を用い、実施例62と同様に反応、後処理、精製を行い、1.33 g (収率  
72%) の標題化合物を得た。

### 実施例 65

2-[3-[4-(4-フルオロフェニル)<sup><54></sup>ピペラジン-1-イル]プロ  
ピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-スピロ-  
2'-(1',3'-オキサチオラン) 1,1-ジオキシド (化合物65) の  
合成:

- 5        60%-水素化ナトリウム 96mg (2.4mmol)、化合物3、515  
mg (2mmol)、1-(3-クロロプロピル)-4-(4-フルオロフェニ  
ル)ピペラジン 770mg (3mmol) 及びDMF (25ml) を用いて、  
実施例62と同様に反応、後処理、精製を行い、635mg (収率66%) の標  
題化合物を得た。

10

#### 実施例 66

2-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロ  
ピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-スピロ-  
2'-(1',3'-ジチオラン) 1,1-ジオキシド (化合物66) の合  
成:

15

- 60%-水素化ナトリウム 88mg (2.2mmol)、化合物4、547  
mg (2mmol)、1-(3-クロロプロピル)-4-(4-フルオロフェニ  
ル)ピペラジン 770mg (3mmol) 及びDMF (25ml) を用いて、  
実施例62と同様に反応、後処理、精製を行い、950mg (収率96%) の標  
題化合物を得た。

20

#### 実施例 67

2-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロ  
ピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-スピロ-  
2'-(1',3'-ジチアン) 1,1-ジオキシド (化合物67) の合成:

25

- 60%-水素化ナトリウム 44mg (1.1mmol)、化合物5、287  
mg (1mmol)、1-(3-クロロプロピル)-4-(4-フルオロフェニ  
ル)ピペラジン 385mg (1.5mmol) 及びDMF (20ml) を用い  
て、実施例62と同様に反応を行った。

反応混合物を減圧濃縮し、残渣に半飽和炭酸カリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液 クロロホルム）で精製して442mg（収率87%）の標題化合物を得た。

5

#### 実施例 68

2-[2-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-スピロ-2'-(1',3'-ジチアン) 1,1-ジオキシド（化合物68）の合成：

10 1-(3-クロロプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジンにかえて、1-(2-クロロエチル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン364mg（1.5mmol）を使用して、実施例67と同様に反応を行った。

実施例51と同様に後処理、精製を行い、247mg（収率50%）の標題化合物を得た。

15

#### 実施例 69

4,4-ビス（エチルチオ）-2-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン 1,1-ジオキシド（化合物69）の合成：

20 化合物3にかえて化合物6、607mg（2mmol）を使用して、実施例65と同様に反応、後処理、精製を行い、814mg（収率78%）の標題化合物を得た。

#### 実施例 70

25 2-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオキシド（化合物70）の合成：

化合物62、923mg（2mmol）、3規定塩酸（25ml）及びメタノール（25ml）の混合物を2時間還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣

に半飽和炭酸カリウム水溶液（ $200\text{ ml}$ ）<sup><56></sup>を加え、クロロホルムで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。  
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液 酢酸エチル：ヘキサン＝  
2：1）で精製して、 $772\text{ mg}$ （収率92%）の標題化合物を得た。

5

#### 実施例 71

2-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-3,4-  
ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオキシド  
（化合物71）の合成：

10 化合物62にかえて化合物28、 $887\text{ mg}$ （ $2\text{ mmol}$ ）を使用して、実施  
例70と同様に反応、後処理、精製を行い、 $719\text{ mg}$ （収率90%）の標題化  
合物を得た。

#### 実施例 72

15 2-[3-[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジノ]プロピル]-  
3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン-4-オン 1,1-ジオ  
キシド（化合物72）の合成：

化合物40、 $600\text{ mg}$ （ $1.2\text{ mmol}$ ）、3規定塩酸（ $5\text{ ml}$ ）及びメタ  
ノール（ $5\text{ ml}$ ）の混合物を1.5時間還流した。実施例70と同様に後処理を  
20 行い、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液 塩化メチレン：メ  
タノール＝30：1）で精製して、 $483\text{ mg}$ （収率90%）の標題化合物を得  
た。

#### 実施例 73

25 4-ヒドロキシイミノ-2-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)  
プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン 1,1-ジ  
オキシド（化合物73）の合成：

化合物22、 $230\text{ mg}$ （ $0.797\text{ mmol}$ ）、1-フェニルピペラジン  
 $517\text{ mg}$ （ $3.19\text{ mmol}$ ）及びヨウ化ナトリウム  $1.19\text{ g}$ （ $7.97\text{ mmol}$ ）

o 1) の DMF (20 ml) 懸濁液を<sup><57></sup>80℃で16時間攪拌した。実施例62と同様の後処理、精製を行い、239 mg (収率72%)の標題化合物を得た。

#### 実施例 74

5            2-[3-[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジノ]プロピル]-  
             4-ヒドロキシイミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン  
             1,1-ジオキシド (化合物74) の合成:

化合物22、722 mg (2.5 mmol)、4-(4-フルオロベンゾイル)  
ピペリジン塩酸塩 609 mg (2.5 mmol)、炭酸水素ナトリウム 840  
10 mg (10 mmol) 及びヨウ化ナトリウム 749 mg (5 mmol) のアセ  
トニトリル (50 ml) 懸濁液を24時間還流した。

反応混合物を減圧濃縮し、残渣に半飽和炭酸カリウム水溶液を加えて、ジクロ  
ロメタン及び酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸  
ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた固形物をメタノールで洗浄後、  
15 アセトニトリルで再結晶して533 mg (収率46%)の標題化合物を得た。

#### 実施例 75

2-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロ  
ピル]-4-ヒドロキシイミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベン  
20            ゾチアジン 1,1-ジオキシド (化合物75) の合成:

化合物70、1.25 g (3 mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン 417 mg  
(6 mmol) 及び酢酸ナトリウム 492 mg (6 mmol) のメタノール (30 ml)  
溶液を3時間還流した。実施例22と同様の後処理を行い、残渣を  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 メタノール:クロロホルム=3  
25 : 97) で精製を行い、1.27 g (収率98%)の標題化合物を得た。

#### 実施例 76

2-[3-[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジノ]プロピル]-  
4-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン 1,1

—ジオキシド（化合物 76）の合成：<sup><58></sup>

化合物 22 にかえて化合物 23、689 mg（2.5 mmol）を使用して、  
実施例 74 と同様にして反応を行った。実施例 31 と同様の後処理を行い、残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液 メタノール：クロロホルム  
5 = 7.5 : 92.5）で精製して 818 mg（収率 92%）の標題化合物を得た。

#### 実施例 77

2- [3- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロ  
ビル] -4-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジ  
ン 1,1-ジオキシド（化合物 77）の合成：  
10

化合物 70、209 mg（0.5 mmol）のエタノール（30 ml）溶液中  
へ、水冷攪拌下に水素化ホウ素ナトリウム 300 mg（7.9 mmol）を少量  
ずつ加えた。反応混合物を 0℃で 1 時間、室温で 16 時間攪拌した。

実施例 23 と同様の後処理をした後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
15 ィー（溶出液 酢酸エチル）で精製を行い、201 mg（収率 96%）の標題化  
合物を得た。

#### 実施例 78

2- [3- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロ  
ビル] -2H-1,2-ベンゾチアジン 1,1-ジオキシド（化合物 78）  
20 の合成：

化合物 26、69 mg（0.27 mmol）、1- (4-フルオロフェニル)  
ピペラジン 58 mg（0.32 mmol）、炭酸水素ナトリウム 45 mg（  
0.54 mmol）及びヨウ化ナトリウム 81 mg（0.54 mmol）のアセ  
トニトリル（5 ml）懸濁液を 20 時間還流した。実施例 63 と同様の後処理、  
25 精製を行い、97 mg（収率 89%）の標題化合物を得た。

#### 実施例 79

2- [3- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロ



ビル] - 3,4-ジヒドロ-2H-<sup><59></sup>1,2-ベンゾチアジン 1,1-ジオ  
キシド (化合物 79) の合成:

化合物 27、73 mg (0.28 mmol)、1-(4-フルオロフェニル)  
ピペラジン 60 mg (0.34 mmol)、炭酸水素ナトリウム 47 mg (  
5 0.56 mmol)、ヨウ化ナトリウム 84 mg (0.56 mmol) 及びアセ  
トニトリル (5 ml) を使用して、実施例 78 と同様に反応、後処理、精製を行  
い、108 mg (収率 96%) の標題化合物を得た。

上記各実施例で得られた化合物の構造式および物性値を表 1 に示す。

10

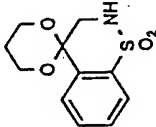
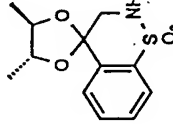
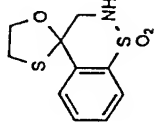
15

20

25

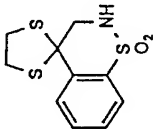
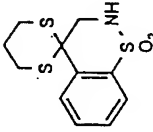
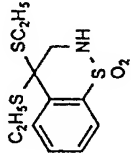
&lt;60&gt;

表 1

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
1		無色プリズム状晶 147.0-148.5°C (酢酸エチル-ヘキサン)	(270MHz) 1.58(1H, d, quint, J=2.3Hz, 13.9Hz), 2.27(1H, m), 3.96-4.20(6H, m), 5.07 (1H, t, J=7.6Hz), 7.49(1H, dt, J= 1.3Hz, 7.9Hz), 7.59(1H, dt, J=1.3Hz, 7.9Hz), 7.76(1H, dd, J=1.3Hz, 7.9Hz), 7.87(1H, dd, J=1.3Hz, 7.9Hz)	(KBr) 3253, 2965, 2887, 1427, 1322, 1175, 1144, 1076, 1026, 953, 815, 764
2		無色プリズム状晶 142.5-143.0°C (酢酸エチル-ヘキサン)	(270MHz) 1.33(3H, d, J=5.9Hz), 1.40(3H, d, J=5.9Hz), 3.74(2H, dd, J=1.3Hz, 7.9Hz), 3.79-3.97(2H, m), 5.22 (1H, t, J=7.9Hz), 7.48-7.62(3H, m), 7.77(1H, d, J=7.9Hz)	(KBr) 3245, 2977, 1426, 1382, 1314, 1256, 1158, 1077, 944, 892, 820, 698
3		無色プリズム状晶 169.5-171.5°C (酢酸エチル-ヘキサン)	(270MHz) 3.29(1H, m), 3.41(1H, m), 3.92(2H, m), 4.21(1H, m), 4.52(1H, m), 5.22(1H, t, J=7.3Hz), 7.49(1H, m), 7.58(1H, m), 7.77(1H, m), 7.80(1H, m)	(KBr) 3295, 1405, 1318, 1167, 1137, 1052, 1015, 824, 762, 702

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMS を内部標準として測定

表 1 ( つづき )

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
4		無色粉末状結晶 231.5-232.0°C (クロロホルム- ヘキサン)	(270MHz) 3.45(2H, m), 3.64(2H, m), 3.96(2H, d, J=7.9Hz), 5.39(1H, t, J=7.9Hz), 7.42(1H, dt, J=1.3Hz, 7.9Hz), 7.54(1H, dt, J=1.3Hz, 7.9Hz), 7.74(1H, dd, J=1.3Hz, 7.9Hz), 8.04(1H, dd, J=1.3Hz, 7.9Hz)	(KBr) 3263, 1402, 1318, 1164, 1131, 853, 751, 708, 668
5		無色プリズム状晶 231.0-232.5°C (アセトニトリル)	(400MHz) 2.01(1H, m), 2.23(1H, m), 2.78(2H, dt, J=3.7Hz, 14.7Hz), 3.11(2H, dt, J=2.5Hz, 14.7Hz), 4.24(2H, d, J= 7.7Hz), 5.29(1H, t, J=7.7Hz), 7.47(1H, dt, J=1.4Hz, 7.8Hz), 7.57(1H, dt, J=1.4Hz, 7.8Hz), 7.82(1H, dd, J=1.3Hz, 7.8Hz), 8.09(1H, dd, J=0.9Hz, 7.8Hz)	(KBr) 3274, 1471, 1452, 1428, 1418, 1390, 1321, 1276, 1176, 1133, 1085, 1058, 998, 890, 852, 818, 779, 754, 709, 676
6		無色針状晶 86.5-87.0°C (酢酸エチル-ヘキサン)	(270MHz) 1.18(6H, t, J=7.6Hz), 2.40-2.67 (4H, m), 4.01(2H, d, J=7.9Hz), 5.49 (1H, t, J=7.9Hz), 7.46(1H, dt, J=1.3Hz, 7.9Hz), 7.58(1H, dt, J=1.3Hz, 7.9Hz), 7.82(1H, dd, J=1.3Hz, 7.9Hz), 8.03 (1H, dd, J=1.3Hz, 7.9Hz)	(KBr) 3281, 1405, 1325, 1170, 1068, 840, 753, 711, 667

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub> 中、TMS を内部標準として測定

&lt;62&gt;

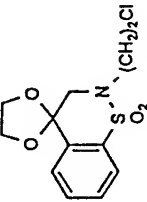
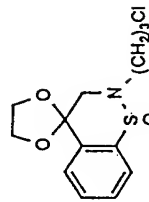
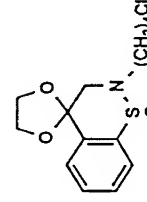
表 1 ( つづ き )

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm ) * ( ) は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( ) は測定方法
7		無色プリズム状晶 161.0-162.0°C (酢酸エチル-ヘキシサン)	(270MHz) 3.25(6H, s), 3.82(2H, d, J=7.9Hz), 5.11(1H, br. d), 7.51-7.60(2H, m), 7.72(1H, m), 7.83(1H, m)	(K B r ) 3256, 2976, 1446, 1328, 1225, 1152, 1085, 1040, 969, 898, 821, 777, 693
8		無色プリズム状晶 85.0-86.0°C (酢酸エチル-ヘキシサン)	(270MHz) 3.79(3H, s), 5.96(1H, br. s), 6.03 (1H, d, J=2.6Hz), 7.54(1H, dt, J=1.3Hz, 7.3Hz), 7.64(1H, dt, J=1.3Hz, 7.9Hz), 7.83(2H, m)	(K B r ) 3300-3100, 1630, 1560, 1400, 1310, 1250, 1150, 1070, 990, 870, 760, 670
9		無色針状晶 80.0-81.0°C (酢酸エチル-ヘキシサン)	(270MHz) 3.43(3H, s), 3.78(1H, m), 4.01(1H, m), 4.10(1H, m), 5.05(1H, br), 7.38(1H, dd, J=2.0Hz, 7.3Hz), 7.53-7.56(2H, m), 7.87(1H, dd, J=2.0Hz, 7.3Hz)	(K B r ) 3258, 2823, 1410, 1316, 1173, 1064, 884, 810, 709

\*...特に指定のない場合は、 $\text{CDCl}_3$  中、TMS を内部標準として測定

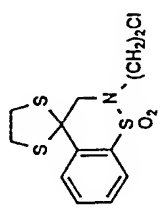
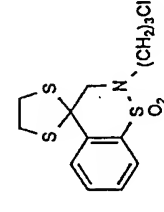
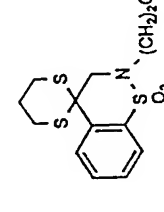
&lt;63&gt;

表 1 (つづき)

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
10		無色プリズム状晶 126.5-128.0°C (酢酸エチル-ヘキシサン)	(270MHz) 3.60-3.86(4H, m), 3.98(2H, s), 4.09-4.23(2H, m), 4.23-4.38 (2H, m), 7.41-7.67(3H, m), 7.77(1H, d, J=7.9Hz)	(KBr) 1440, 1327, 1262, 1154, 1091, 1051, 1031, 994, 945, 895, 847, 771, 754, 687
11		無色プリズム状晶 72.5-74.0°C (酢酸エチル-ヘキシサン)	(270MHz) 2.11(2H, m), 3.62(2H, t, J=6.6Hz), 3.72(2H, t, J=5.9Hz), 3.91(2H, s), 4.17(2H, m), 4.29(2H, m), 7.46- 7.64(3H, m), 7.79(1H, m)	(KBr) 2957, 1460, 1330, 1228, 1174, 1149, 1051, 995, 950, 937, 799, 776
12		無色油状物	(270MHz) 1.69-2.00(4H, m), 3.47(2H, t, J= 5.9Hz), 3.60(2H, t, J=5.9Hz), 3.87(2H, s), 4.07-4.24(2H, m), 4.24-4.38(2H, m), 7.40-7.67 (3H, m), 7.78(1H, m)	(film) 1331, 1155, 1052, 948, 764, 691

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

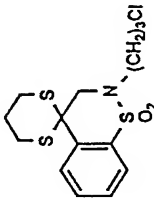
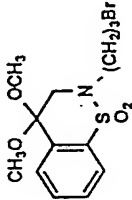
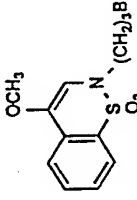
表 1 (つづき)

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
13		無色プリズム状晶 120.5-121.0°C (酢酸エチル-ヘキシサン)	(400MHz) 3.49(2H, m), 3.64(2H, m), 3.76(2H, t, J=6.6Hz), 3.92(2H, t, J=6.6Hz), 4.21(2H, s), 7.40(1H, m), 7.52(1H, m), 7.75(1H, dd, J=1.2Hz, 7.9Hz), 7.95(1H, d, J=8.2Hz)	(KBr) 2931, 1319, 1163, 1089, 942, 776, 757, 652
14		無色プリズム状晶 137.0-137.5°C (酢酸エチル-ヘキシサン)	(400MHz) 2.17(2H, quint, J=6.3Hz), 3.48 (2H, m), 3.64(2H, m), 3.70(2H, t, J=6.3Hz), 3.75(2H, t, J=6.3Hz), 4.10(2H, s), 7.40(1H, dt, J=0.8 Hz, 7.9Hz), 7.52(1H, dt, J=1.2Hz, 7.9Hz), 7.76(1H, dd, J=1.2Hz, 7.9 Hz), 7.95(1H, dd, J=0.8Hz, 7.9Hz)	(KBr) 2920, 1471, 1430, 1350, 1296, 1153, 953, 790, 768, 746, 654
15		無色プリズム状晶 198.0-200.0°C (酢酸エチル-ヘキシサン)	(400MHz) 2.03(1H, m), 2.26(1H, m), 2.83(2H, dt, J=3.8Hz, 14.8Hz), 3.15(2H, ddd, J=2.5Hz, 12.7Hz, 14.8Hz), 3.75(2H, t, J=6.2Hz), 3.94(2H, t, J=6.2Hz), 4.62(2H, s), 7.46(1H, dt, J=1.3Hz, 7.8Hz), 7.56(1H, dt, J=1.3Hz, 7.8 Hz), 7.82(1H, dd, J=1.3Hz, 7.8Hz), 8.09(1H, dd, J=1.3Hz, 7.8Hz)	(KBr) 3630, 2907, 1474, 1442, 1425, 1319, 1228, 1165, 1133, 1094, 952, 912, 885, 784, 758, 720, 696, 678

\*...特に指定のない場合は、 $\text{CDCl}_3$  中、TMS を内部標準として測定

&lt;65&gt;

表 1 (つづき)

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
16		無色プリズム状晶 161.0-163.0°C (酢酸エチル-ヘキサン)	(400MHz) 2.04(1H, m), 2.14(2H, quint, J=6.2Hz), 2.23(1H, m), 2.82(2H, dt, J=3.7Hz, 14.7Hz), 3.17(2H, ddd, J=2.4Hz, 12.7Hz, 14.7Hz), 3.75(2H, t, J=6.2Hz), 3.79(2H, t, J=6.2Hz), 4.49(2H, s), 7.45(1H, dt, J=1.0Hz, 7.8Hz), 7.55(1H, dt, J=1.3Hz, 7.8Hz), 7.85(1H, dd, J=1.3Hz, 7.8Hz), 8.07(1H, dd, J=1.0Hz, 7.8Hz)	(KBr) 2902, 1438, 1424, 1300, 1241, 1163, 1136, 1076, 962, 884, 778, 754, 722, 700, 674, 656
17		無色油状物	(270MHz) 2.21(2H, m), 3.27(6H, s), 3.58(2H, t, J=6.6Hz), 3.63(2H, t, J=6.6Hz), 3.99(2H, s), 7.49-7.60(2H, m), 7.69(1H, dd, J=2.0Hz, 7.3Hz), 7.85(1H, dd, J=2.0Hz, 7.3Hz)	(film) 2947, 1459, 1337, 1142, 1064, 986, 936, 768, 688
18		無色油状物	(270MHz) 2.17(2H, m), 3.39(2H, t, J=6.6Hz), 3.77(2H, t, J=6.6Hz), 3.82(3H, s), 6.06(1H, s), 7.55(1H, dt, J=1.3Hz, 7.9Hz), 7.64(1H, dt, J=1.3Hz, 7.9Hz), 7.81(1H, dd, J=1.3Hz, 7.9Hz), 7.85(1H, dd, J=1.3Hz, 7.9Hz)	(film) 1630, 1440, 1380, 1340, 1270, 1230, 1170, 1130, 1070, 770

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

&lt;66&gt;

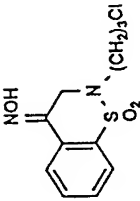
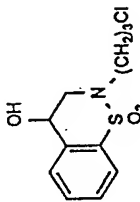
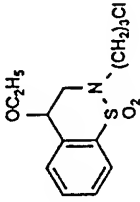
表 1 (つづき)

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
19		無色油状物	(270MHz) 2.19(2H, m), 3.43-3.62(4H, m), 3.56(3H, s), 3.88(1H, dd, J=4.0Hz, 15.2Hz), 4.15(1H, dd, J=4.0Hz, 15.2Hz), 4.35(1H, t, J=4.0Hz), 7.46-7.61(3H, m), 7.83(1H, dd, J= 1.3Hz, 7.9Hz)	(f i l m) 1460, 1450, 1340, 1170, 1130, 1070, 760, 700
20		無色油状物	(270MHz) 2.11(2H, m), 3.51(2H, m), 3.59(3H, s), 3.71(2H, m), 3.87(1H, dd, J=4.0Hz, 15.2Hz), 4.14(1H, dd, J=4.0Hz, 15.2Hz), 4.35(1H, t, J=4.0Hz), 7.45-7.60 (3H, m), 7.83(1H, dd, J=1.3Hz, 7.9Hz)	(f i l m) 2937, 2828, 1445, 1336, 1170, 1133, 1071, 946, 761, 703
21		無色プリズム状晶 76.5-78.0°C (酢酸エチル-ヘキサン)	(270MHz) 2.08(2H, quint, J=6.6Hz), 3.36(2H, t, J=6.6Hz), 3.65(2H, t, J=6.6Hz), 4.46 (2H, s), 7.75(1H, ddd, J=1.3Hz, 7.3Hz, 7.6Hz), 7.83(1H, ddd, J=1.3Hz, 7.3Hz, 7.6Hz), 7.89(1H, dd, J=1.3Hz, 7.6Hz), 8.08(1H, dd, J=1.3Hz, 7.6Hz)	(K B r) 1698, 1588, 1341, 1281, 1235, 1175, 1120, 928, 759

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定



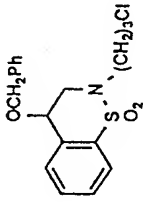
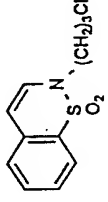
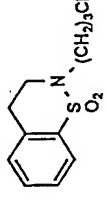
表 1 ( つづき )

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
2 2		黄色油状物	(270MHz) 2.07(2H, quint, J=6.6Hz), 3.17 (2H, t, J=6.6Hz), 3.65(2H, t, J=6.6Hz), 4.71(2H, s), 7.51-7.69 (2H, m), 7.87(1H, m), 7.99(1H, m), 8.77(1H, s)	(f i l m) 3422, 1341, 1173, 1131, 955, 759
2 3		無色油状物	(270MHz) 2.11(2H, quint, J=6.3Hz), 2.83 (1H, d, J=7.6Hz), 3.37-3.65(2H, m), 3.67(2H, t, J=6.3Hz), 3.74(1H, dd, J=5.3Hz, 14.5Hz), 4.02(1H, dd, J=6.6 Hz, 14.5Hz), 4.85(1H, m), 7.42-7.68 (3H, m), 7.90(1H, d, J=7.9Hz)	(f i l m) 3484, 1444, 1323, 1168, 1132, 1059
2 4		無色油状物	(270MHz) 1.30(3H, t, J=7.3Hz), 2.11(2H, m), 3.51(2H, m), 3.60-3.90(5H, m), 4.14 (1H, dd, J=4.0Hz, 15.2Hz), 4.46 (1H, t, J=4.0Hz), 7.40-7.60(3H, m), 7.83(1H, dd, J=1.3Hz, 7.9Hz)	(f i l m) 2975, 2875, 1446, 1337, 1172, 1071, 762, 706

\* ...特に指定のない場合は、 $\text{CDCl}_3$  中、TMS を内部標準として測定

&lt;68&gt;

表 1 (つづき)

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
25		無色油状物	(270MHz) 2.08(2H, quint, J=5.3Hz), 3.52(2H, m), 3.69(2H, m), 3.88(1H, dd, J=4.0Hz, 15.2Hz), 4.13(1H, dd, J=4.0Hz, 15.2Hz), 4.57(1H, t, J=4.0Hz), 4.70(1H, d, J=11.9Hz), 4.79 (1H, d, J=11.9Hz), 7.30-7.60(8H, m), 7.83(1H, dd, J=2.0Hz, 7.9Hz)	(f i l m) 1455, 1335, 1169, 1133, 1067, 760, 702
26		無色油状物	(400MHz) 2.22(2H, m), 3.61(2H, t, J=6.1Hz), 3.93(2H, t, J=6.5Hz), 6.24(1H, d, J=7.9Hz), 6.63(1H, d, J=7.9Hz), 7.37(1H, d, J=7.8Hz), 7.47(1H, m), 7.58(1H, m), 7.91(1H, d, J=7.9Hz)	(f i l m) 1621, 1477, 1442, 1332, 1174, 1133, 1069, 778, 752
27		無色油状物	(400MHz) 2.13(2H, m), 3.03(2H, t, J=6.3Hz), 3.35(2H, t, J=6.8Hz), 3.70(2H, t, J=6.1Hz), 3.92(2H, t, J=6.3Hz), 7.23(1H, d, J=7.7Hz), 7.37(1H, m), 7.46(1H, m), 7.83(1H, d, J=7.8Hz)	(f i l m) 2963, 1479, 1446, 1317, 1161, 1069, 948, 856, 760, 710, 678

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

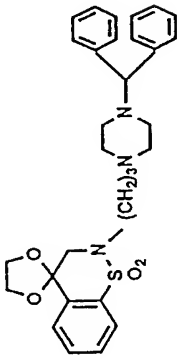
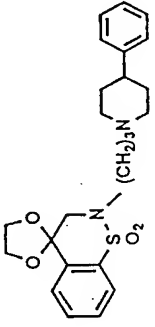
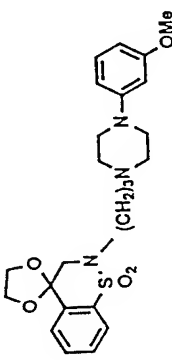
表 1 (つぎ)

化合物 番号	構造式	性状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は銀測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
28		無色針状晶 113.0-115.0°C (2-プロピノール- イソプロピルエーテル)	(270MHz) 1.86(2H, m), 2.51(2H, t, J=6.6Hz), 2.61(4H, m), 3.20(4H, m), 3.53(2H, t, J=6.6Hz), 3.92(2H, s), 4.07-4.21 (2H, m), 4.21-4.35(2H, m), 6.85(1H, t, J=7.3Hz), 6.93(2H, d, J=8.6Hz), 7.26(2H, dd, J=7.3Hz, 8.6Hz), 7.45- 7.63(3H, m), 7.79(1H, m)	(KBr) 1597, 1499, 1326, 1158, 1052, 952, 764, 755
29		無色プリズム状晶 130.0-131.5°C (酢酸エチル-ヘキサン)	(270MHz) 2.50-2.80(6H, m), 3.10(4H, m), 3.61 (2H, t, J=6.6Hz), 4.02(2H, s), 4.07- 4.23(2H, m), 4.23-4.38(2H, m), 6.77- 7.04(4H, m), 7.40-7.65(3H, m), 7.79(1H, m)	(KBr) 2824, 1509, 1324, 1236, 1154, 1051, 947, 825, 755
30		淡褐色プリズム状晶 120.5-121.5°C (酢酸エチル-ヘキサン)	(270MHz) 1.50-1.78(4H, m), 2.43(2H, t, J= 7.0Hz), 2.59(4H, m), 3.11(4H, m), 3.46(2H, t, J=7.0Hz), 3.88(2H, s), 4.05-4.22(2H, m), 4.22-4.38(2H, m), 6.77-7.05(4H, m), 7.42-7.66(3H, m), 7.79(1H, m)	(KBr) 1508, 1329, 1210, 1151, 1052, 830, 763

\*…特に指定のない場合は、 $\text{CDCl}_3$  中、TMS を内部標準として測定

&lt;70&gt;

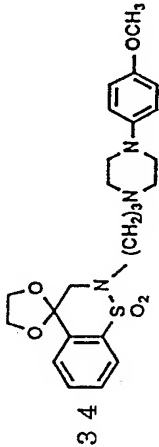
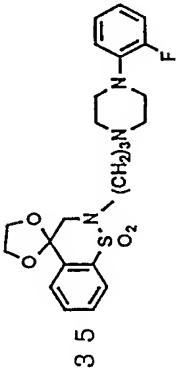
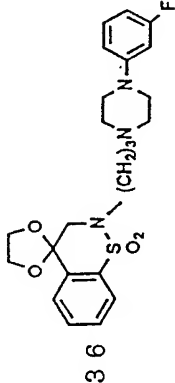
表 1 (つづき)

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒) (エタノール)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
3 1		無色粉末状結晶 93.5-95.5°C	(270MHz) 1.80(2H, m), 2.28-2.62(10H, m), 3.47(2H, t, J=6.6Hz), 3.88(2H, s), 4.10(2H, m), 4.23(3H, m), 7.13- 7.34(6H, m), 7.36-7.46(4H, m), 7.46- 7.62(3H, m), 7.77(1H, d, J=7.3Hz)	(KBr) 2813, 1333, 1156, 1054, 1032, 996, 952, 768, 735, 715, 692
3 2		淡黄色油状物	(270MHz) 1.66-1.96(6H, m), 2.07(2H, dt, J= 2.8Hz, 11.5Hz), 2.40-2.59(3H, m), 3.05(2H, m), 3.51(2H, t, J=6.9Hz), 3.92(2H, s), 4.08-4.21(2H, m), 4.21-4.35(2H, m), 7.14-7.37(5H, m), 7.44-7.64(3H, m), 7.78(1H, m)	(film) 2936, 1332, 1155, 1052, 948, 762, 700
3 3		無色粉末状結晶 109.0-110.0°C (酢酸エチル-ヘキサン)	(270MHz) 1.86(2H, quint, J=7.3Hz), 2.51(2H, t, J=7.3Hz), 2.60(4H, m), 3.20(4H, m), 3.53(2H, t, J=7.3Hz), 3.79(3H, s), 3.92(2H, s), 4.16(2H, m), 4.27(2H, m), 6.39-6.49(2H, m), 6.55(1H, dd, J= 1.3Hz, 7.9Hz), 7.17(1H, t, J=7.9Hz), 7.47-7.62(3H, m), 7.80(1H, d, J=7.6Hz)	(KBr) 2947, 1602, 1574, 1496, 1458, 1332, 1202, 1157, 1053, 768, 699

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

&lt;71&gt;

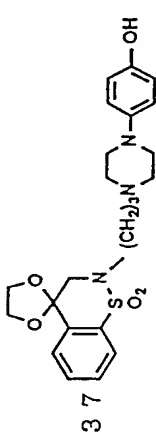
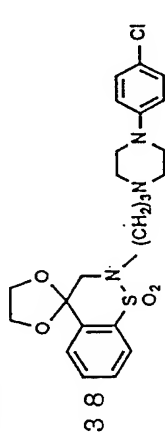
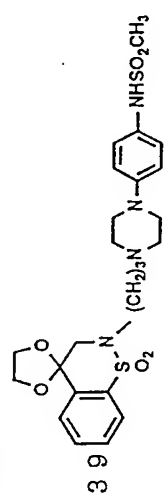
表 1 (つづき)

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
3 4		淡黄色針状晶 119.0-119.5°C (酢酸エチル-ヘキサン)	(270MHz) 1.86(2H, quint, J=6.9Hz), 2.51(2H, t, J=7.3Hz), 2.62 (4H, m), 3.10(4H, m), 3.52 (2H, t, J=6.9Hz), 3.77(3H, s), 3.92(2H, s), 4.17(2H, m), 4.27(2H, m), 6.80-6.95(4H, m), 7.47-7.62(3H, m), 7.79(1H, m)	(KBr) 1508, 1337, 1224, 1161, 1054, 826, 767, 694
3 5		無色プリズム状晶 70.0-71.5°C (酢酸エチル-ヘキサン -エチルエーテル)	(270MHz) 1.86(2H, quint, J=7.3Hz), 2.52(2H, t, J=7.3Hz), 2.64(4H, m), 3.12 (4H, m), 3.53(2H, t, J=7.3Hz), 3.92(2H, s), 4.18(2H, m), 4.30(2H, m), 6.88-7.10(4H, m), 7.46-7.62(3H, m), 7.80(1H, m)	(KBr) 2819, 1501, 1445, 1330, 1231, 1162, 1052, 948, 769, 752, 693
3 6		無色板状晶 154.0-155.0°C (酢酸エチル-ヘキサン)	(270MHz) 1.86(2H, quint, J=6.9Hz), 2.50(2H, t, J=6.9Hz), 2.60(4H, m), 3.20 (4H, m), 3.52(2H, t, J=6.9Hz), 3.92 (2H, s), 4.15(2H, m), 4.29(2H, m), 6.47-6.70(3H, m), 7.18(1H, m), 7.47- 7.62(3H, m), 7.79(1H, m)	(KBr) 1608, 1496, 1323, 1255, 1154, 1124, 1049, 996, 973, 760, 691

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub> 中、TMS を内部標準として測定

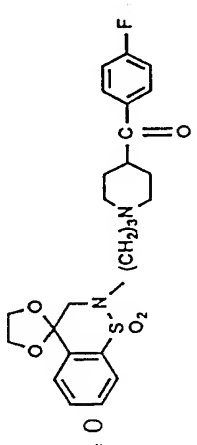
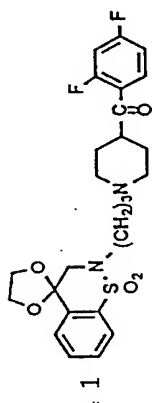
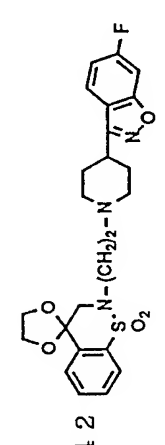
&lt;72&gt;

表 1 (つづき)

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
37		無色プリズム状晶 184.5-185.5°C (メタノール- エチルエーテル)	(270MHz) 1.86(2H, m), 2.51(2H, t, J=7.3Hz), 2.62(4H, m), 3.09(4H, m), 3.52(2H, t, J=6.9Hz), 3.92(2H, s), 4.16 (2H, m), 4.27(2H, m), 6.76(2H, m), 6.84(2H, m), 7.48-7.62(3H, m), 7.79(1H, m)	(KBr) 3676, 2820, 1514, 1457, 1332, 1230, 1164, 1052, 964, 824, 763, 692
38		無色プリズム状晶 118.5-119.5°C (酢酸エチル-ヘキサン)	(270MHz) 1.86(2H, quint, J=7.0Hz), 2.50 (2H, t, J=7.0Hz), 2.60(4H, m), 3.16 (4H, m), 3.52(2H, t, J=7.0Hz), 3.92 (2H, s), 4.16(2H, m), 4.29(2H, m), 6.83(2H, m), 7.20(2H, m), 7.46- 7.62(3H, m), 7.80(1H, m)	(KBr) 1498, 1331, 1305, 1232, 1175, 1154, 1050, 938, 818, 772, 734, 696
39		淡赤色油状物	(400MHz) 1.86(2H, quint, J=7.0Hz), 2.51 (2H, t, J=7.0Hz), 2.61(4H, m), 2.94(3H, s), 3.19(4H, m), 3.53(2H, t, J=7.0Hz), 3.91(2H, s), 4.15(2H, m), 4.29(2H, m), 6.11(1H, br. s), 6.89(2H, d, J=9.0Hz), 7.15(2H, d, J=9.0Hz), 7.48-7.60(3H, m), 7.79 (1H, d, J=7.9Hz)	(film) 3264, 2949, 2823, 1609, 1514, 1453, 1388, 1329, 1237, 1154, 1052, 974, 824, 766, 736, 692

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

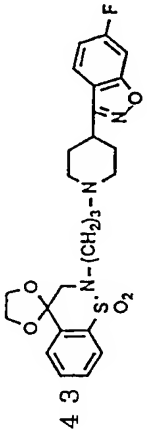
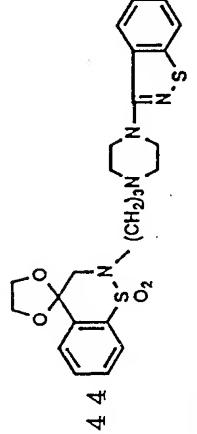
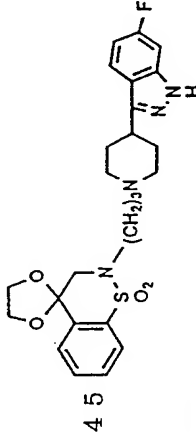
表 1 (つづき)

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
40		無色プリズム状晶 115.0-116.0°C (エタノール)	(270MHz) 1.70-1.93(6H, m), 2.10(2H, m), 2.48 (2H, t, J=6.9Hz), 3.01(2H, m), 3.21 (1H, m), 3.51(2H, t, J=6.6Hz), 3.93 (2H, s), 4.18(2H, m), 4.29(2H, m), 7.14(2H, t, J=8.6Hz), 7.46-7.63 (3H, m), 7.79(1H, m), 7.97(2H, dd, J=5.3Hz, 8.6Hz)	(KBr) 1680, 1595, 1325, 1211, 1183, 1158, 1055, 953, 758
41		淡黄色油状物	(270MHz) 1.65-1.95(6H, m), 2.08(2H, m), 2.47(2H, m), 2.97(2H, m), 3.09(1H, m), 3.50(2H, t, J=6.6Hz), 3.92(2H, s), 4.17(2H, m), 4.29(2H, m), 6.82- 7.00(2H, m), 7.49-7.60(3H, m), 7.76-7.88(2H, m)	(film) 2944, 2804, 1682, 1611, 1494, 1446, 1334, 1152, 1054, 946, 758, 735, 694
42		無色油状物 [一フマル酸塩] 無色粉末状結晶 135.5-137.0°C (エタノール)	(400MHz) 2.02-2.07(4H, m), 2.26(2H, m), 2.72(2H, t, J=6.6Hz), 3.05-3.15 (3H, m), 3.62(2H, t, J=6.6Hz), 4.03(2H, s), 4.17(2H, m), 4.30 (2H, m), 7.05(1H, m), 7.24(1H, m), 7.50-7.59(3H, m), 7.67(1H, dd, J=5.1Hz, 8.7Hz), 7.79(1H, dd, J=1.6Hz, 8.6Hz)	(film) 2944, 2812, 1614, 1337, 1272, 1243, 1155, 1053, 996, 957, 841

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub> 中、TMS を内部標準として測定

&lt;74&gt;

表 1 (つづき)

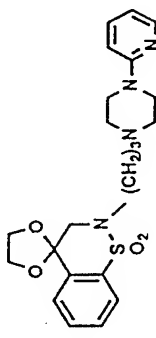
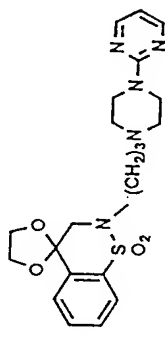
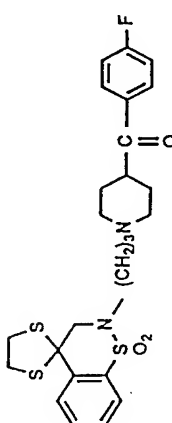
化合物 番号	構造式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
43		無色油状物 [一フマル酸塩] 無色プリズム状晶 174.5-176.5°C (エタノール)	(400MHz) 1.86(2H, m), 2.03-2.08(4H, m), 2.16 (2H, m), 2.51(2H, t, J=7.1Hz), 3.03- 3.10(3H, m), 3.53(2H, t, J=6.8Hz), 3.92(2H, s), 4.17(2H, m), 4.29(2H, m), 7.05(1H, dt, J=2.0Hz, 8.8Hz), 7.23(1H, dd, J=2.0Hz, 8.6Hz), 7.50- 7.58(3H, m), 7.68(1H, dd, J=5.1Hz, 8.7Hz), 7.79(1H, dd, J=1.7Hz, J=8.9Hz)	(f i l m) 2970, 1613, 1328, 1268, 1155, 1121, 1053, 956, 768, 746
44		淡黄色油状物	(270MHz) 1.89(2H, quint, J=6.9Hz), 2.56(2H, t, J=6.9Hz), 2.70 (4H, m), 3.50-3.61(6H, m), 3.94(2H, s), 4.19(2H, m), 4.29(2H, m), 7.36(1H, t, J= 7.6Hz), 7.43-7.62(4H, m), 7.77-7.85(2H, m), 7.91 (1H, d, J=8.6Hz)	(f i l m) 2945, 2885, 2818, 1492, 1331, 1262, 1155, 1052, 949, 772, 738, 693
45		無色プリズム状晶 169.5-171.5°C (クロロホルム- エチルエーテル)	(400MHz) 1.90(2H, quint, J=6.9Hz), 2.07 (4H, m), 2.19(2H, m), 2.53(2H, t, J=6.9Hz), 2.99-3.15(3H, m), 3.53 (2H, t, J=6.9Hz), 3.94(2H, s), 4.18 (2H, m), 4.29(2H, m), 6.90(1H, dt, J=2.1Hz, 8.9Hz), 7.08(1H, dd, J= 2.1Hz, 8.9Hz), 7.48-7.60(3H, m), 7.71(1H, dd, J=5.1Hz, 8.9Hz), 7.80(1H, m), 9.79(1H, br. s)	(K B r) 2952, 2360, 1628, 1518, 1471, 1444, 1320, 1226, 1156, 1054, 1014, 956, 830, 766, 737, 706, 685, 668

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub> 中、TMS を内部標準として測定



&lt;75&gt;

表 1 (つづき)

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
46		無色針状晶 122.0-122.5°C (酢酸エチル-ヘキシサン)	(270MHz) 1.87(2H,m), 2.50(2H,t, J=7.3Hz), 2.56(4H,m), 3.47-3.58(6H,m), 3.92(2H,s), 4.17(2H,m), 4.27 (2H,m), 6.58-6.68(2H,m), 7.43- 7.61(4H,m), 7.80(1H,d, J=7.3Hz), 8.18(1H,d, J=4.0Hz)	(KBr) 2955, 2888, 2804, 1594, 1482, 1432, 1324, 1240, 1158, 1054, 953, 766, 690
47		淡黄色プリズム状晶 118.5-119.5°C (酢酸エチル-ヘキシサン)	(270MHz) 1.87(2H, quint, J=6.9Hz), 2.44- 2.59(6H,m), 3.53(2H,t, J=6.9Hz), 3.82(4H,m), 3.92(2H,s), 4.17 (2H,m), 4.28(2H,m), 6.48(1H,t, J= 4.6Hz), 7.47-7.63(3H,m), 7.79 (1H,m), 8.30(2H,d, J=4.6Hz)	(KBr) 2954, 2905, 2810, 1585, 1548, 1497, 1360, 1323, 1160, 1054, 982, 956, 762, 690
48		褐色油状物	(400MHz) 1.75-1.96(6H,m), 2.12(2H,m), 2.51(2H,t, J=7.0Hz), 3.01(2H,m), 3.21(1H,m), 3.49(2H,m), 3.57- 3.70(4H,m), 4.13(2H,s), 7.14(2H, t, J=8.6Hz), 7.39(1H,m), 7.50(1H, m), 7.76(1H,dd, J=1.2Hz, 7.9Hz), 7.91-8.01(3H,m)	(film) 2945, 2808, 1682, 1597, 1506, 1308, 1160, 976, 852, 736

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

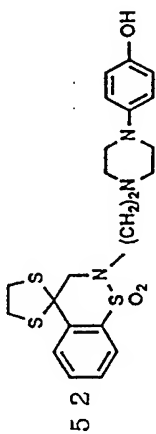
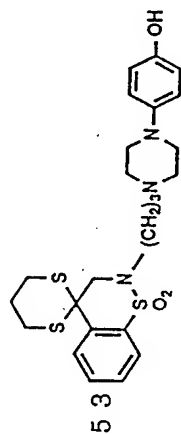
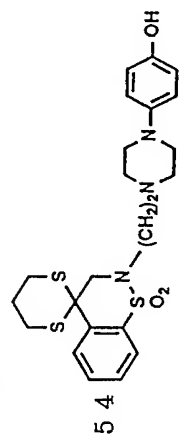
&lt;76&gt;

表 1 (つづき)

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
49		無色粉末状結晶 144.0-144.5°C (クロロホルム- エチルエーテル)	(400MHz) 1.98(2H, quint, J=7.0Hz), 2.09 (4H, m), 2.25(2H, m), 2.59(2H, t, J=7.0Hz), 3.03-3.18(3H, m), 3.49 (2H, m), 3.58-3.67(4H, m), 4.13(2H, s), 6.89(1H, dt, J=2.0Hz, 8.9Hz), 7.08(1H, dd, J=2.0Hz, 8.9Hz), 7.39 (1H, t, J=7.7Hz), 7.51(1H, dt, J= 1.2Hz, 7.7Hz), 7.72(1H, dd, J=5.1 Hz, 8.9Hz), 7.77(1H, d, J=7.7Hz), 7.95(1H, d, J=7.7Hz)	(KBr) 3622, 3538, 2921, 1626, 1471, 1314, 1162, 1070, 828, 770
50		無色粉末状結晶 173.0-175.0°C (アセトニトリル- イソプロピルエーテル)	(400MHz) [DMSO-d <sub>6</sub> /TMS] 1.83(2H, quint, J=6.9Hz), 2.41(2H, t, J=6.9Hz), 2.50(4H, m), 2.95(4H, m), 3.45(2H, t, J=6.9Hz), 3.58(2H, m), 3.70(2H, m), 4.08(2H, s), 6.64 (2H, d, J=8.9Hz), 6.76(2H, d, J=8.9 Hz), 7.50(1H, t, J=7.8Hz), 7.64(1H, dt, J=1.0Hz, 7.8Hz), 7.68(1H, dd, J=1.0Hz, 7.8Hz), 7.99(1H, d, J=7.8 Hz), 8.74(1H, s)	(KBr) 2930, 2829, 1589, 1515, 1296, 1172, 1156, 918, 826, 780
51		無色プリズム状結晶 124.0-124.5°C (酢酸エチル- ヘキサン)	(400MHz) 2.70(4H, m), 2.77(2H, t, J=6.6Hz), 3.13(4H, m), 3.46(2H, m), 3.63(2H, m), 3.70(2H, t, J=6.6Hz), 4.21(2H, s), 6.87(2H, m), 6.96(2H, m), 7.39 (1H, t, J=7.5Hz), 7.51(1H, dt, J= 1.2Hz, 7.5Hz), 7.76(1H, d, J=7.5 Hz), 7.94(1H, d, J=7.5Hz)	(KBr) 3425, 2942, 2820, 1592, 1514, 1456, 1312, 1232, 1163, 822, 759

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub> 中、TMS を内部標準として測定

表 1 ( つづ き )

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( ) は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( ) は測定方法
5 2		無色針状晶 188.0-188.5°C (酢酸エチル- ヘキサン)	(400MHz) 2.69(4H,m), 2.78(2H,t, J=6.6Hz), 3.09(4H,m), 3.45(2H,m), 3.62(2H, m), 3.70(2H,t, J=6.6Hz), 4.21(2H, s), 6.75(2H,m), 6.84(2H,m), 7.39 (1H,dt, J=1.0Hz, 8.0Hz), 7.50(1H, dt, J=1.3Hz, 8.0Hz), 7.76(1H,dd, J=1.3Hz, 8.0Hz), 7.94(1H,dd, J= 1.0Hz, 8.0Hz)	(KBr) 2944, 2829, 1514, 1439, 1302, 1240, 1161, 782, 754, 660
5 3		淡黄色プリズム状晶 183.0-184.5°C (アセトニトリル- イソプロピルエーテル)	(400MHz) 1.90(2H,quint, J=6.7Hz), 2.01(1H, m), 2.21(1H,m), 2.57(2H,t, J=6.7 Hz), 2.64(4H,m), 2.80(2H,dt, J=3.7 Hz, 14.7Hz), 3.10(4H,m), 3.17(2H, m), 3.67(2H,t, J=6.7Hz), 4.51(2H, s), 6.76(2H,m), 6.84(2H,m), 7.45 (1H,dt, J=1.3Hz, 7.8Hz), 7.54(1H, dt, J=1.3Hz, 7.8Hz), 7.82(1H,dd, J=1.3Hz, 7.8Hz), 8.06(1H,dd, J=1.3 Hz, 7.8Hz)	(KBr) 2934, 2826, 1588, 1514, 1456, 1421, 1385, 1303, 1270, 1242, 1163, 1070, 1000, 974, 922, 818, 773, 764, 728, 656
5 4		淡褐色粉末状結晶 178.0-179.0°C (アセトニトリル- イソプロピルエーテル)	(400MHz) 2.02(1H,m), 2.22(1H,m), 2.79(4H, m), 2.76(2H,t, J=6.6Hz), 2.80(2H, dt, J=3.7Hz, 14.7Hz), 3.09-3.17 (6H,m), 3.72(2H,t, J=6.6Hz), 4.56 (2H,s), 6.76(2H,m), 6.84(2H,m), 7.44(1H,dt, J=1.0Hz, 8.0Hz), 7.54 (1H,dt, J=1.2Hz, 8.0Hz), 7.82(1H, dd, J=1.2Hz, 8.0Hz), 8.07(1H,dd, J=1.0Hz, 8.0Hz)	(KBr) 3425, 2942, 2822, 1592, 1514, 1456, 1312, 1232, 1163, 822, 759

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub> 中、TMS を内部標準として測定

&lt;78&gt;

表 1 (つづき)

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
5 5		淡黄色油状物	(270MHz) 1.88(2H, m), 2.52(2H, t, J=7.3Hz), 2.63(4H, t, J=5.3Hz), 3.13(4H, t, J= 5.3Hz), 3.26(6H, s), 3.54(2H, t, J= 6.6Hz), 3.98(2H, s), 6.84-6.99 (4H, m), 7.48-7.59(2H, m), 7.68(1H, dd, J=2.0Hz, 7.3Hz), 7.84(1H, dd, J=2.0Hz, 7.3Hz)	(f i l m) 2947, 2823, 1506, 1456, 1329, 1232, 1146, 1062, 954, 826, 769, 688
5 6		淡黄色油状物 [二塩酸塩] 淡黄色粉末状結晶 225.0-226.0°C (メタノール- エチルエーテル)	(270MHz) 1.83(2H, m), 2.39(2H, t, J=7.3 2.53(4H, t, J=5.3Hz), 3.09(4H, t, J= 5.3Hz), 3.69(2H, t, J=7.3Hz), 3.80 (3H, s), 6.08(1H, s), 6.83-7.00(4H, m), 7.54(1H, dt, J=1.3Hz, 7.9Hz), 7.63(1H, dt, J=1.3Hz, 7.9Hz), 7.79(1H, dd, J=1.3Hz, 7.9Hz), 7.86(1H, dd, J=1.3Hz, 7.9Hz)	(f i l m) 1520, 1450, 1380, 1330, 1240, 1180, 1080, 790
5 7		淡黄色油状物 [二塩酸塩] 淡黄色粉末状結晶 180.0-182.0°C (メタノール- エチルエーテル)	(270MHz) 1.86(2H, m), 2.50(2H, m), 2.60 (4H, t, J=5.3Hz), 3.12(4H, t, J= 5.3Hz), 3.39(2H, m), 3.54(3H, s), 3.85(1H, dd, J=4.6Hz, 15.2Hz), 4.10(1H, dd, J=4.6Hz, 15.2Hz), 4.39(1H, m), 6.84-6.99(4H, m), 7.44-7.59(3H, m), 7.83(1H, dd, J= 1.3Hz, 7.9Hz)	(f i l m) 1510, 1460, 1330, 1230, 1170, 1070, 950, 830, 760, 700

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

&lt;79&gt;

表 1 ( つづ き )

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
58		淡黄色油状物	(270MHz) 1.70-1.90(6H,m), 2.10(2H,m), 2.48(2H,m), 3.00(2H,m), 3.20 (1H,m), 3.32(1H,m), 3.42(1H,m), 3.55(3H,s), 3.87(1H,dd, J=4.6Hz, 15.2Hz), 4.09(1H,dd, J=4.6Hz, 15.2Hz), 4.38(1H,t, J=4.6Hz), 7.14 (2H,m), 7.45-7.60(3H,m), 7.83 (1H,d, J=7.2Hz), 7.96(2H,m)	(f i l m) 2942, 2820, 1681, 1593, 1505, 1446, 1337, 1160, 975, 854, 760, 702
59		淡黄色油状物	(270MHz) 1.29(3H,t, J=7.3Hz), 1.85 (2H,quint, J=7.3Hz), 2.39-2.70 (6H,m), 3.11(4H,m), 3.31(1H,m), 3.48(1H,m), 3.60-3.88(3H,m), 4.09 (1H,dd, J=4.6Hz, 14.5Hz), 4.51 (1H,t, J=4.6Hz), 6.80-7.03(4H,m), 7.40-7.61(3H,m), 7.82(1H,d, J=7.3Hz)	(f i l m) 2943, 2821, 1515, 1506, 1456, 1335, 1232, 1170, 1069, 827, 763, 705
60		淡黄色油状物	(270MHz) 1.86(2H,m), 2.51(2H,m), 2.63 (4H,m), 3.08(4H,m), 3.33(1H,m), 3.43(1H,m), 3.52(3H,s), 3.83 (1H,dd, J=4.6Hz, 15.2Hz), 4.07 (1H,dd, J=4.6Hz, 15.2Hz), 4.37 (1H,t, J=4.6Hz), 6.73(2H,d, J= 8.6Hz), 6.82(2H,d, J=8.6Hz), 7.45-7.60(3H,m), 7.83(1H,d, J= 7.9Hz)	(f i l m) 2948, 2827, 1520, 1463, 1337, 1228, 1163, 924, 824, 765, 727, 700

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

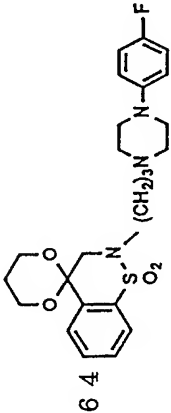
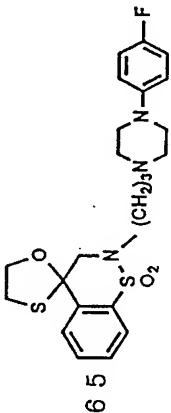
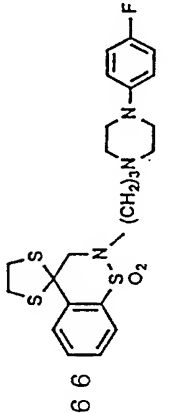
表 1 (つづき)

化合物 番号	構造式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
6 1		淡黄色油状物 [二塩酸塩] 無色粉末状結晶 209.0-210.0°C (メタノール- エチルエーテル)	(270MHz) 1.83(2H, quint, J=7.3Hz), 2.47 (2H, m), 2.57(4H, m), 3.09(4H, m), 3.41(2H, m), 3.87(1H, dd, J=4.6Hz, 15.2Hz), 4.10(1H, dd, J=4.6Hz, 15.2Hz), 4.61(1H, t, J=4.6Hz), 4.71(1H, d, J=11.9Hz), 4.78 (1H, d, J=11.9Hz), 6.80-7.04(4H, m), 7.30-7.41(5H, m), 7.41-7.60(3H, m), 7.83(1H, dd, J=2.0Hz, 7.3Hz)	(f i l m) 1500, 1455, 1334, 1232, 1169, 1068, 817, 762, 701
6 2		無色プリズム状晶 102.0-104.0°C (酢酸エチル-ヘキサン)	(270MHz) 1.86(2H, m), 2.51(2H, t, J=7.3Hz), 2.61(4H, m), 3.12(4H, m), 3.52(2H, t, J=6.6Hz), 3.92(2H, s), 4.06- 4.23(2H, m), 4.23-4.38(2H, m), 6.80-7.04(4H, m), 7.45-7.65(3H, m), 7.80(1H, m)	(K B r) 2820, 1510, 1456, 1330, 1232, 1158, 1051, 995, 953, 816, 762
6 3		無色油状物	(270MHz) 1.33(3H, d, J=5.9Hz), 1.41(3H, d, J=5.9Hz), 1.86(2H, m), 2.50(2H, m), 2.62(4H, m), 3.12(4H, m), 3.52 (2H, m), 3.80-4.04(4H, m), 6.84- 6.99(4H, m), 7.46-7.58(3H, m), 7.77(1H, d, J=7.2Hz)	(f i l m) 2973, 2820, 1510, 1331, 1231, 1154, 1075, 958, 826, 763

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

&lt;81&gt;

表 1 (つづき)

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
6 4		無色プリズム状晶 119.0-120.0°C (酢酸エチル-ヘキサン)	(270MHz) 1.56(1H, m), 1.91(2H, m), 2.32(1H, m), 2.58(2H, t, J=7.3Hz), 2.67(4H, m), 3.14(4H, m), 3.47(2H, t, J=6.6Hz), 3.97-4.28(4H, m), 4.40(2H, s), 6.80- 7.05(4H, m), 7.49(1H, ddd, J=1.3Hz, 7.3Hz, 7.9Hz), 7.60(1H, ddd, J=1.3Hz, 7.3Hz, 7.9Hz), 7.76(1H, dd, J=1.3Hz, 7.9Hz), 7.86(1H, dd, J=1.3Hz, 7.9Hz)	(KBr) 2818, 1509, 1323, 1226, 1139, 1076, 1016, 960, 828, 768
6 5		無色油状物 [二塩酸塩] 無色粉末状結晶 112°C(分解) (クロロホルム- エチルエーテル)	(270MHz) 1.87(2H, quint, J=6.9Hz), 2.39-2.70 (6H, m), 3.12(4H, m), 3.28(1H, m), 3.32-3.47(2H, m), 3.60(1H, m), 4.00 (1H, d, J=15.2Hz), 4.10(1H, dt, J= 5.3Hz, 9.6Hz), 4.20(1H, d, J=15.8Hz), 4.61(1H, m), 6.80-7.03(4H, m), 7.47 (1H, m), 7.57(1H, m), 7.71(1H, d, J= 7.9Hz), 7.80(1H, d, J=7.3Hz)	(fil m) 2945, 2879, 2819, 1510, 1454, 1329, 1232, 1171, 1046, 950, 826, 762, 704
6 6		無色プリズム状晶 137.5-138.5°C (酢酸エチル-ヘキサン)	(270MHz) 1.92(2H, quint, J=7.3Hz), 2.54(2H, t, J=7.3Hz), 2.63(4H, m), 3.13 (4H, m), 3.40-3.53(2H, m), 3.56- 3.70(4H, m), 4.11(2H, s), 6.83- 7.01(4H, m), 7.40(1H, dt, J=1.3Hz, 7.9Hz), 7.52(1H, dt, J=1.3Hz, 7.9Hz), 7.77(1H, d, J=7.9Hz), 7.94 (1H, dd, J=1.3Hz, 7.9Hz)	(KBr) 2813, 1508, 1299, 1222, 1159, 1136, 1115, 828

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub> 中、TMS を内部標準として測定

表 1 (つ) (ゆ) (ゆ)

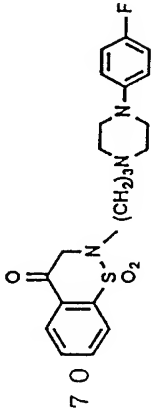
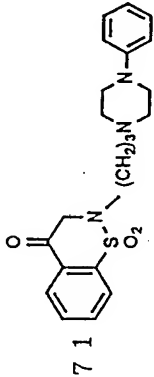
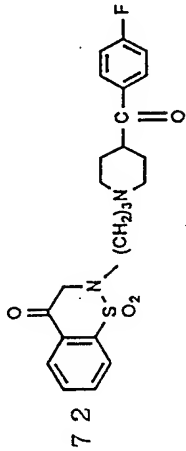
化合物 番号	構造式	性状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
67		無色油状物 [一マレイン酸塩] 無色アリスラム状晶 139.0-140.5°C (クロロホルム- エチルエーテル)	(400MHz) 1.90(2H, quint, J=6.7Hz), 2.02 (1H, m), 2.21(1H, m), 2.57(2H, t, J=6.7Hz), 2.64(4H, m), 2.81(2H, dt, J=3.7Hz, 14.6Hz), 3.10-3.22 (6H, m), 3.67(2H, t, J=6.7Hz), 4.50(2H, s), 6.87(2H, m), 6.96 (2H, m), 7.45(1H, dt, J=1.1Hz, 7.7 Hz), 7.54(1H, dt, J=1.3Hz, 7.7Hz), 7.83(1H, dd, J=1.3Hz, 7.7Hz), 8.07(1H, dd, J=1.1Hz, 7.7Hz)	(f i l m) 3057, 2947, 2820, 1510, 1456, 1380, 1312, 1231, 1164, 1074, 1024, 941, 817, 779, 757, 737, 716, 656
68		無色油状物	(400MHz) 2.03(1H, m), 2.24(1H, m), 2.71 (4H, m), 2.76(2H, t, J=6.6Hz), 2.82(2H, dt, J=3.7Hz, 14.7Hz), 3.10-3.20(6H, m), 3.72(2H, t, J=6.6Hz), 4.56(2H, s), 6.87(2H, m), 6.96(2H, m), 7.45(1H, dt, J= 1.0Hz, 7.8Hz), 7.55(1H, dt, J=1.3Hz, 7.8Hz), 7.83(1H, dd, J=1.3Hz, 7.8Hz), 8.08(1H, dd, J=1.0Hz, 7.8Hz)	(f i l m) 3058, 2944, 2821, 1509, 1454, 1309, 1235, 1163, 1072, 1012, 971, 817, 759, 742, 719, 656
69		無色油状物 [二塩酸塩] 無色粉末状結晶 163.0-166.5°C (メタノール)	(270MHz) 1.16(6H, t, J=7.3Hz), 1.90(2H, quint, J=6.9Hz), 2.42-2.70(6H, m), 2.63(4H, m), 3.13(4H, m), 3.62(2H, t, J=6.9Hz), 4.18(2H, s), 6.82-7.01 (4H, m), 7.42(1H, dt, J=1.3Hz, 7.9Hz), 7.55(1H, dt, J=1.3Hz, 7.9Hz), 7.83 (1H, dd, J=1.3Hz, 7.9Hz), 7.95(1H, dd, J=1.3Hz, 7.9Hz)	(f i l m) 2929, 2819, 1511, 1455, 1378, 1311, 1231, 1164, 1072, 931, 826, 756, 717

\*...特に指定のない場合は、 $\text{CDCl}_3$ 中、TMSを内部標準として測定



&lt;83&gt;

表 1 ( つづ き )

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm ) ( ) は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( ) は測定方法
70		褐色針状晶 110.0-112.0°C (2-プロパノール)	(270MHz) 1.81(2H, quint, J=6.9Hz), 2.47(2H, t, J=6.9Hz), 2.57(4H, m), 3.11(4H, m), 3.29(2H, t, J=6.9Hz), 4.48(2H, s), 6.80-7.02(4H, m), 7.68-7.92(3H, m), 8.07(1H, dd, J=1.3Hz, 7.3Hz)	(KBr) 1706, 1508, 1341, 1276, 1242, 1172, 1126, 816, 768
71		無色油状物	(270MHz) 1.81(2H, quint, J=6.9Hz), 2.46(2H, t, J=6.9Hz), 2.57(4H, m), 3.18(4H, m), 3.29(2H, t, J=6.9Hz), 4.48(2H, s), 6.85(1H, t, J=7.3Hz), 6.92(2H, d, J=7.9Hz), 7.26(2H, m), 7.68-7.93(3H, m), 8.07(1H, dd, J=1.3Hz, 7.9Hz)	(CHCl <sub>3</sub> 溶液) 2815, 1695, 1590, 1350, 1170
72		褐色針状晶 109.0-110.0°C (エタノール)	(270MHz) 1.70-1.90(6H, m), 2.08(2H, m), 2.42(2H, t, J=7.3Hz), 2.93(2H, m), 3.18(1H, m), 3.26(2H, t, J=7.3Hz), 4.46(2H, s), 7.13(2H, m), 7.70-7.83(2H, m), 7.86(1H, m), 7.95(2H, m), 8.07(1H, dd, J=1.3Hz, 7.9Hz)	(KBr) 2947, 2772, 1705, 1680, 1598, 1505, 1339, 1225, 1170, 976, 854, 768

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub> 中、TMS を内部標準として測定

&lt;84&gt;

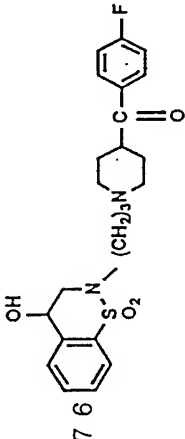
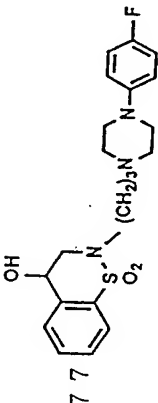
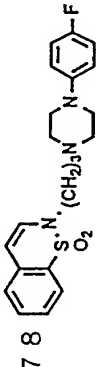
表 1 (つづき)

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
7 3		無色針状晶 191.0-192.5°C(分解) (エタノール)	(270MHz) 1.92(2H,m), 2.63(2H,m), 2.75 (4H,m), 3.08(2H,t, J=6.9Hz), 3.35(4H,m), 4.69(2H,s), 6.89 (1H,t, J=7.3Hz), 6.95(2H,d, J= 8.0Hz), 7.22-7.33(2H,m), 7.38- 7.52(2H,m), 7.80(1H,m), 7.90 (1H,m), 13.00(1H, br.s)	(KBr) 2830, 1600, 1496, 1347, 1248, 1174, 1126, 970, 923, 755
7 4		無色針状晶 186.5-188.0°C(分解) (アセトニトリル)	(270MHz) [DMSO-d <sub>6</sub> /TMS] 1.40-1.81(6H,m), 2.02(2H,dt, J= 1.3Hz, 9.9Hz), 2.30(2H,t, J=6.6Hz), 2.84(2H,m), 2.97(2H,t, J=6.6Hz), 3.20-3.42(1H,m), 4.59(2H,s), 7.33(2H,t, J=8.9Hz), 7.58-7.76 (2H,m), 7.79(1H,dd, J=1.3Hz, 7.6Hz), 7.97-8.12(3H,m), 12.28(1H,s)	(KBr) 2943, 1684, 1597, 1508, 1340, 1242, 1176, 1156, 972, 840, 752
7 5		無色プリズム状晶 173.0-174.0°C (酢酸エチル-ヘキシサン)	(270MHz) 1.91(2H,m), 2.62(2H,m), 2.75 (4H,m), 3.08(2H,t, J=6.6Hz), 3.26(4H,m), 4.68(2H,s), 6.84- 7.03(4H,m), 7.47(2H,m), 7.81 (1H,dd, J=2.0Hz, 7.3Hz), 7.89 (1H,dd, J=2.0Hz, 7.3Hz), 12.72 (1H, br.s)	(KBr) 3676, 2814, 2362, 1734, 1561, 1506, 1342, 1210, 1174, 970, 830, 784, 768

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

&lt;85&gt;

表 1 (つづき)

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
76		無色粉末状結晶 161.0-162.5°C (酢酸エチル)	(270MHz) 1.30-1.60(2H,m), 1.63-2.10(6H,m), 2.30-2.62(3H,m), 2.90-3.18 (3H,m), 3.61(1H,dd, J=2.9Hz, 14.8Hz), 3.84(1H,m), 4.25(1H, dd, J=2.9Hz, 14.8Hz), 4.65(1H, t, J=2.9Hz), 7.11(2H,m), 7.44 (1H,m), 7.50-7.70(2H,m), 7.81 (1H,m), 7.84-7.98(2H,m)	(KBr) 2963, 2815, 1673, 1593, 1317, 1234, 1208, 1154, 1059, 969, 853, 840, 763
77		無色板状結晶 170.0-174.5°C(分解) (酢酸エチル)	(270MHz) 1.85(2H,m), 2.27(2H,m), 2.46(1H, m), 2.50-2.66(3H,m), 2.74-3.01(4H, m), 3.10(1H,dt, J=4.6Hz, 14.5.Hz), 3.60(1H,dd, J=2.7Hz, 14.5Hz), 3.86 (1H,dt, J=7.3Hz, 13.9Hz), 4.24(1H, dd, J=2.9Hz, 14.9Hz), 4.63(1H,t, J= 2.9Hz), 5.90(1H,br.s), 6.65-6.84 (2H,m), 6.87-7.01(2H,m), 7.38-7.64 (3H,m), 7.83(1H,d, J=7.3Hz)	(KBr) 2843, 1508, 1323, 1241, 1169, 922, 820, 714
78		無色油状物	(400MHz) 1.96(2H,m), 2.45(2H,t, J=6.7Hz), 2.57(4H,m), 3.10(4H,m), 3.84(2H, t, J=6.7Hz), 6.22(1H,d, J=7.9Hz), 6.66(1H,d, J=7.9Hz), 6.84-6.87 (2H,m), 6.93-6.97(2H,m), 7.35(1H, d, J=7.8Hz), 7.46(1H,m), 7.57(1H, m), 7.91(1H,d, J=8.0Hz)	(film) 2948, 2818, 1621, 1505, 1455, 1318, 1233, 1176, 1069, 960, 922, 828, 779, 752

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub> 中、TMS を内部標準として測定

表 1 ( つづき )

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点(再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm)* ( )は観測周波数	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )は測定方法
79		無色粉末状結晶 103.5-104.0°C (酢酸エチル- ヘキサン)	(400MHz) 1.86(2H,m), 2.50(2H,t,J=7.1Hz), 2.60(4H,m), 3.01(2H,t,J=6.3Hz), 3.11(4H,m), 3.26(2H,t,J=7.0Hz), 3.90(2H,t,J=6.3Hz), 6.87(2H,m), 6.95(2H,m), 7.22(1H,d,J=7.7Hz), 7.37(1H,m), 7.44(1H,m), 7.83(1H, d,J=7.8Hz)	(KBr) 2944, 2804, 1513, 1477, 1459, 1330, 1240, 1155, 1012, 929, 822, 785, 766, 712

\*...特に指定のない場合は、 $\text{CDCl}_3$  中、TMS を内部標準として測定

&lt;87&gt;

## 試験例

本発明化合物について、その抗セロトニン（5-HT）作用と抗 $\alpha_1$ 作用を以下に示す試験方法により調べた。代表的化合物についての結果を表2に示す。

## （1）抗セロトニン作用（抗5-HT作用）：

- 5      ハートレー系雄性モルモット（体重300～500g）の上部腸間膜動脈を摘出し、螺旋状に切断した標本を95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>の混合ガスで飽和した37℃タイロッド液の入ったマグヌス管内に0.3gの負荷をかけて懸垂し、等尺性トランスデューサー（シンコー製、UL-10）及び圧力用プリアンプ（シンコー製、DSA-605A）を用いて張力変化を測定し、ペン書きレコーダー（ナショナル製、VP-6537A）上に記録した。10<sup>-5</sup>Mのセロトニン（5-HT）による収縮を100%として、被検薬存在時（10<sup>-7</sup>M、10<sup>-6</sup>M）の10<sup>-5</sup>Mの5-HTによる収縮率を求め、これを抗5-HT作用とした。
- 10

（2）抗 $\alpha_1$ 作用：

- 15      ハートレー系雄性モルモット（体重300～500g）の胸部大動脈を摘出し、螺旋状に切断した標本を95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>の混合ガスで飽和した37℃タイロッド液の入ったマグヌス管内に1gの負荷をかけて懸垂し、等尺性トランスデューサー（日本光電製、TB-612J）及び圧力用プリアンプ（日本光電製、AP-620G）を用いて張力変化を測定し、熱書きレコーダー（日本光電製、WT-647G）上に記録した。
- 20

10<sup>-5</sup>Mのノルエピネフリン（NE）による持続的な収縮を100%として、被検薬添加時（10<sup>-8</sup>M、10<sup>-7</sup>M）の収縮率を求め、これを抗 $\alpha_1$ 作用とした。

( 結 果 )

&lt;88&gt;

表 2

5 10 15 20	化 合 物 番 号	抗 5 - H T 作用 (対照に対する%)		抗 $\alpha_1$ 作用 (対照に対する%)	
		$10^{-7}M$	$10^{-6}M$	$10^{-6}M$	$10^{-7}M$
	35	38.3	7.5	99.0	89.3
	37	15.7	8.3	100	96.2
	40	37.4	13.4	98.3	73.2
	46	39.8	5.5	100	97.4
	55	23.4	7.4	100	89.2
	56*	60.8	16.9	95.4	69.5
	57*	22.0	10.0	97.3	81.6
	62	14.1	3.3	98.1	53.1
	64	24.8	13.8	97.3	84.9
	66	66.6	2.8	100	86.5
	76	53.9	21.7	100	88.2
	77	45.7	18.2	100	79.6

\* 二塩酸塩を試験化合物として使用した。

## 産業上の利用可能性

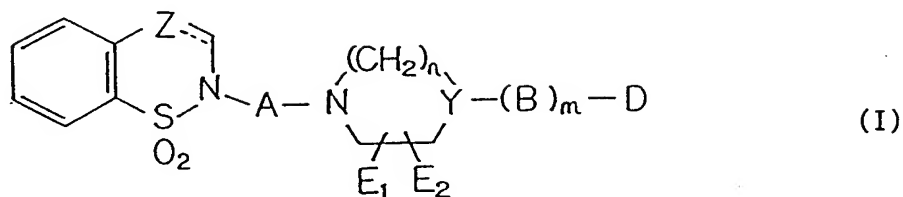
25 本発明のベンゾチアジン誘導体 (I) 及びそれらの塩は、強力なセロトニン2遮断作用を有し、また、 $\alpha_1$ 遮断作用に対する選択性に優れ、かつ、安全性が高いものであった。したがって、本発明によれば、セロトニン2受容体拮抗作用を利用する薬剤、例えば、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害等の循環器系疾患治療剤が提供される。

&lt;89&gt;

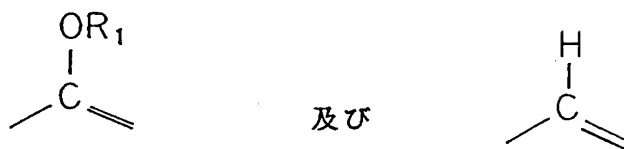
## 請求の範囲

## 1. 次の一般式 (I)

5



- 10 [式中、点線は結合の存在または不存在を示し、  
Zは、点線が結合を示す場合、次のいずれかの基

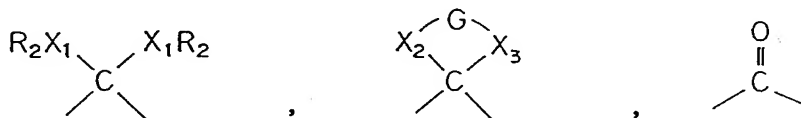


15

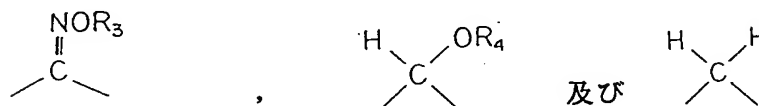
(ここで、R<sub>1</sub>は、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアラルキル基を示す)

を示し、また、点線が結合を示さない場合、次のいずれかの基

20

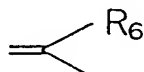


25



(ここで、R<sub>2</sub>は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を示し、R<sub>3</sub>は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換

- 5 されているもよいアラルキル基を示し、<sup><90></sup>R<sub>4</sub>は、水素原子、置換されているもよいアルキル基または置換されているもよいアラルキル基を示し、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>及びX<sub>3</sub>は、それぞれ独立して酸素原子または硫黄原子を示し、Gは、水素原子の一部がハロゲン原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基もしくはアルキリデン基で置換されているもよいエチレン基または水素原子の一部がハロゲン原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基もしくはアルキリデン基で置換されているもよいトリメチレン基を示す)を示し、  
 Aは 置換されているもよいアルキレン基、置換されているもよいアルケニレン基または置換されているもよいアルキニレン基を示し、  
 10 YはCH、C=または窒素原子を示し、YがCHを示す場合、mは0または1を示し、nは1または2を示し、Bは酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基、置換されているもよいヒドロキシメチレン基、基-CHR<sub>5</sub>-（ここで、R<sub>5</sub>は置換されているもよいアルキル基、置換されているもよいアリール基または置換されているもよいアラルキル基を示す）または置換されているもよい環状もしくは非環状アセタール基  
 15 を示し、YがC=を示す場合、mは1を示し、nは1または2を示し、Bは基



- 20 （ここで、二重結合はYで結合しており、R<sub>6</sub>は置換されているもよいアルキル基、置換されているもよいアリール基または置換されているもよいアラルキル基を示す)を示し、Yが窒素原子を示す場合、mは0または1を示し、nは2または3を示し、Bはカルボニル基、スルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基または基-CHR<sub>7</sub>-（ここで、R<sub>7</sub>は置換されているもよいアルキル基、置換されているもよいアリール基または置換されているもよいアラルキル基を示す）を示し、  
 25 E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>はそれぞれ独立して、水素原子または低級アルキル基を示し、  
 Dは置換されているもよい芳香族炭化水素基または置換されているもよい芳香族複素環基を示す]



で表されるベンゾチアジン誘導体またはその塩。<sup><91></sup>

2. 一般式 (I) 中、Z が次の基、

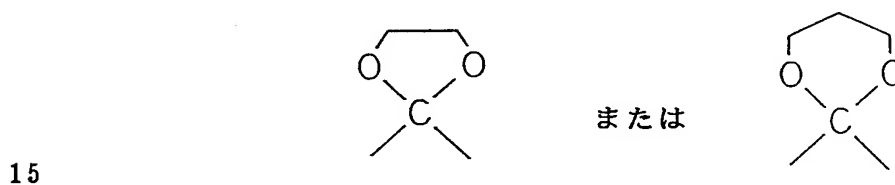


(式中、G、X<sub>2</sub>及びX<sub>3</sub>は前記した意味を示す)

である請求の範囲第1項記載のベンゾチアジン誘導体またはその塩。

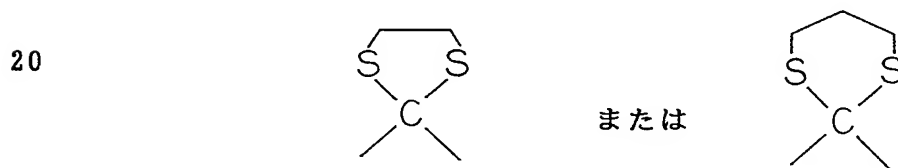
10

3. 一般式 (I) 中、Z が次の基、



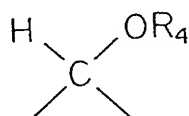
である請求の範囲第1項記載のベンゾチアジン誘導体またはその塩。

4. 一般式 (I) 中、Z が次の基、



である請求の範囲第1項記載のベンゾチアジン誘導体またはその塩。

25 5. 一般式 (I) 中、Z が次の基

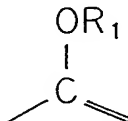


(式中、 $R_4$ は前記した意味を示す) <92>

である請求の範囲第1項記載のベンゾチアジン誘導体またはその塩。

6. 一般式(I)中、Zが次の基、

5



(式中、 $R_1$ は前記した意味を示す)

10 である請求の範囲第1項記載のベンゾチアジン誘導体またはその塩。

7. 一般式(I)中、Aがエチレン基またはトリメチレン基である請求の範囲第1、2、3、4、5または6項記載のベンゾチアジン誘導体またはその塩。

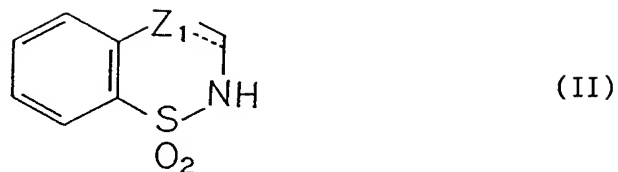
15 8. 一般式(I)中、YがCH、nが2、Bがカルボニル基、mが0または1及びDが置換されていてもよいフェニル基である請求の範囲第1、2、3、4、5、6または7項記載のベンゾチアジン誘導体またはその塩。

20 9. 一般式(I)中、Yが窒素原子、nが2、mが0及びDが置換されていてもよいフェニル基を示す請求の範囲第1、2、3、4、5、6または7項記載のベンゾチアジン誘導体またはその塩。

25 10. 一般式(I)中、 $E_1$ 及び $E_2$ がそれぞれ水素原子を示す請求の範囲第1、2、3、4、5、6、7、8または9項記載のベンゾチアジン誘導体またはその塩。

11. 一般式(II)

&lt;93&gt;

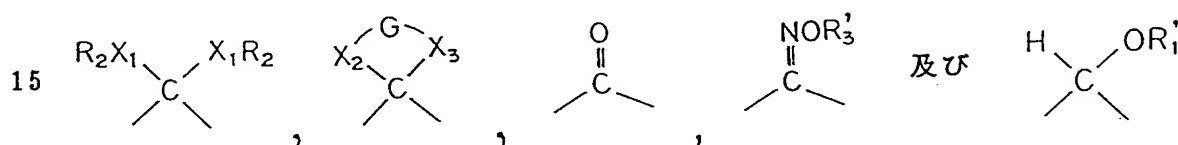


5

[式中、点線は結合の存在または不存在を示し、  
Z<sub>1</sub>は、点線部分が存在する場合、基



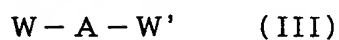
(ここで、R<sub>1</sub>は、前記した意味を有する)を示し、また、点線結合が存在しない場合、次のいずれかの基



(ここで、R'<sub>1</sub>は置換されていてもよいアルキル基を示し、R'<sub>3</sub>は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を示し、G、R<sub>2</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>及びX<sub>3</sub>は前記した意味を有する)を示す]

20

で表される化合物に、一般式 (III)

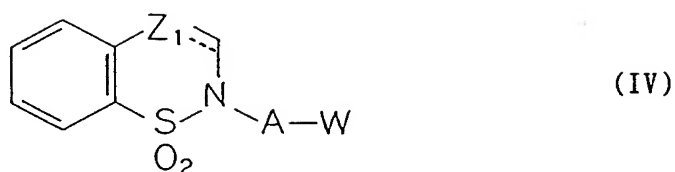


(式中、Aは、前記した意味を有し、W及びW'は同一または異なって、アミノ基と容易に交換しうる基を示す)

25

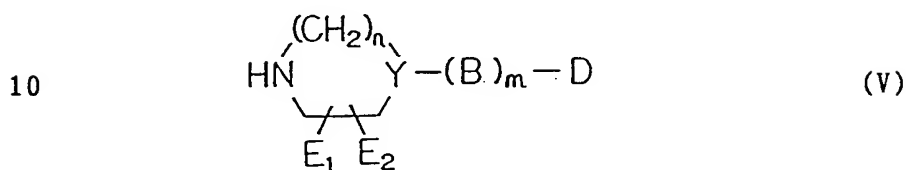
で表される化合物を反応させて、一般式 (IV)

&lt;94&gt;



5

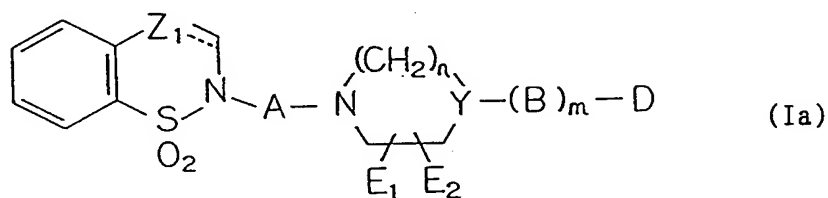
(式中、A、W及びZ<sub>1</sub>は前記した意味を有する)  
で表される化合物とし、次いで一般式 (V)



10

(式中、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、Y、m及びnは前記した意味を有する)  
で表される含窒素化合物を反応させることを特徴とする一般式 (Ia)

15

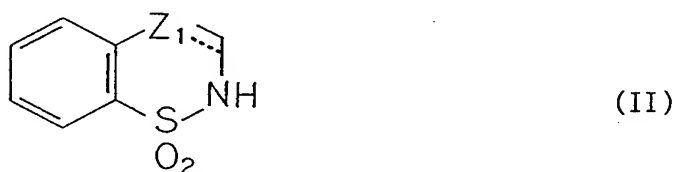


20

(式中、A、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、Y、Z<sub>1</sub>、m及びnは前記した意味を有する)  
で表されるベンゾチアジン誘導体の製造法。

## 12. 一般式 (II)

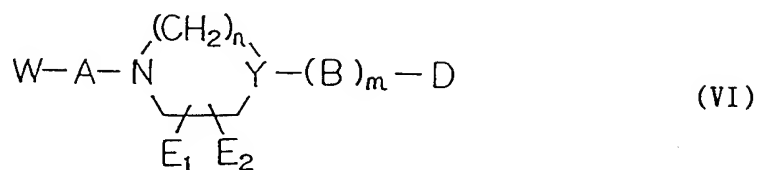
25



(式中、Z<sub>1</sub>は前記した意味を有する)

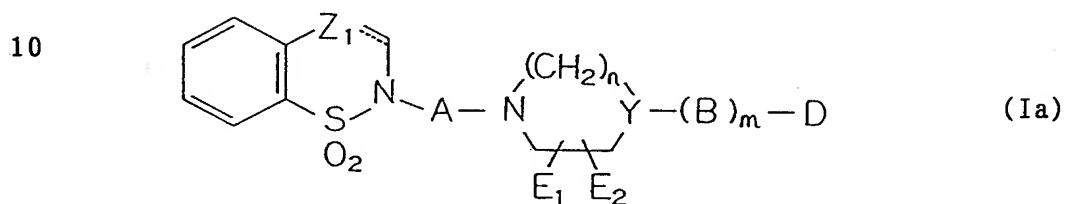
で表される化合物に一般式 (VI)

<95>



5

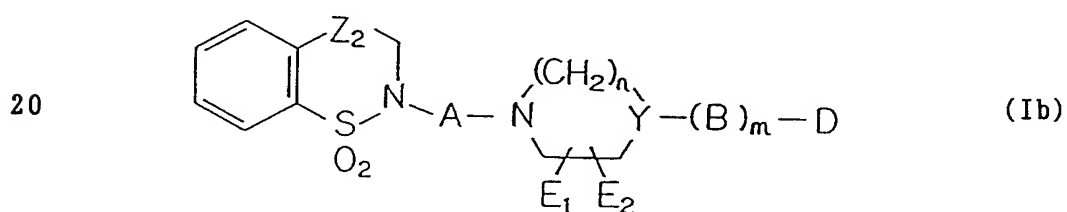
(式中、A、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、W、Y、m及びnは前記した意味を有する)  
で表される含窒素化合物を反応させることを特徴とする一般式 (Ia)



(式中、A、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、Y、Z<sub>1</sub>、m及びnは前記した意味を有する)

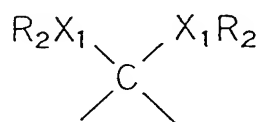
15 で表されるベンゾチアジン誘導体の製造法。

13. 一般式 (Ib)

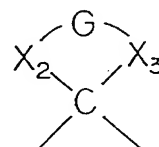


[式中、Z<sub>2</sub>は、基

25



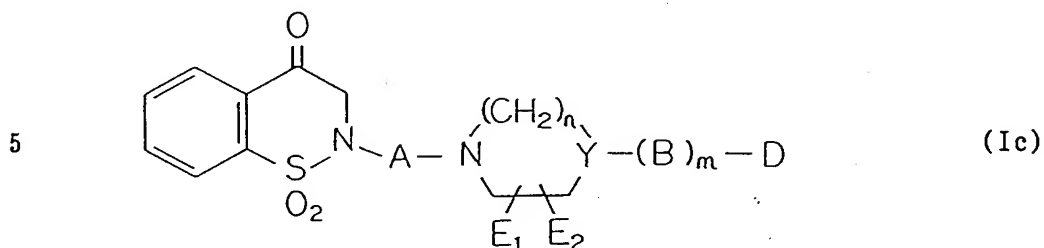
または



(ここで、G、R<sub>2</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>及びX<sub>3</sub>は前記した意味を有する)

を示し、A、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、Y、m及びnは前記した意味を有する]

で表されるベンゾチアジン誘導体の<sup><96></sup>Z<sub>2</sub>をカルボニル基に変換することを特徴とする一般式 (Ic)

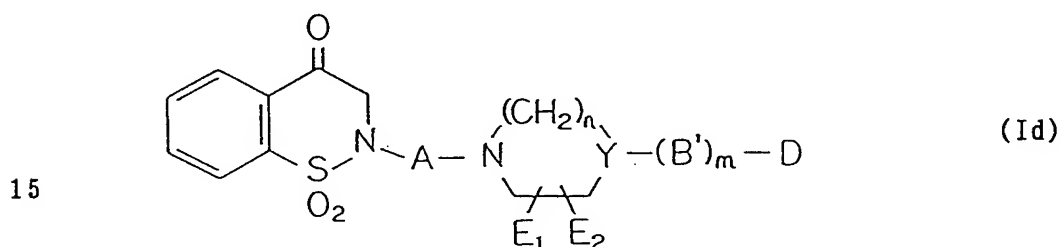


(式中、A、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、Y、m及びnは前記した意味を有する)

で表されるベンゾチアジン誘導体の製造法。

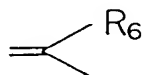
10

14. 一般式 (Id)



[式中、B'は、YがCHを示す場合は、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基、置換されていてもよいヒドロキシメチレン基、基-CHR<sub>5</sub>- (ここで、R<sub>5</sub>は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を示す) または置換されていてもよい環状もしくは非環状アセタール基を示し、YがC=を示す場合は、基

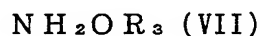
20



25 (ここで、二重結合はYで結合しており、R<sub>6</sub>は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を示す) を示し、Yが窒素原子を示す場合は、カルボニル基、スルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基または基-CHR<sub>7</sub>- (ここで、R<sub>7</sub>は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を示す) を示す。

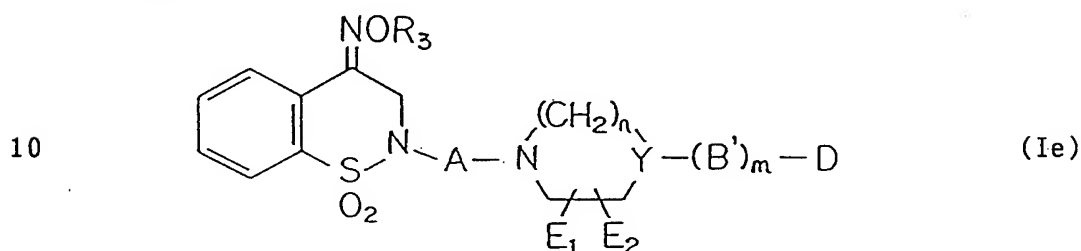
よいアルキル基を示す)を示し、A、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、Y、m及びnは前記した意味を有する]

で表されるベンゾチアジン誘導体に一般式 (VII)



5 (式中、R<sub>3</sub>は前記した意味を有する)

で表されるヒドロキシルアミンまたはその誘導体を反応させることを特徴とする一般式 (Ie)

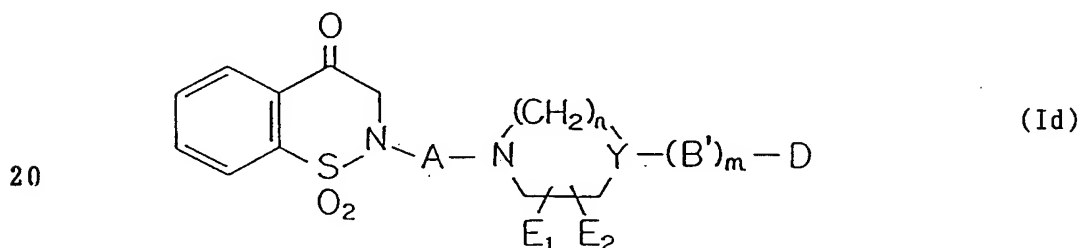


(式中、A、B'、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、Y、m及びnは前記した意味を有する)

で表されるベンゾチアジン誘導体の製造法。

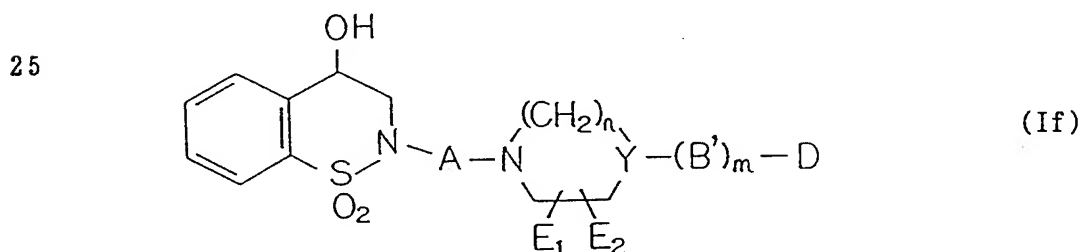
15

15. 一般式 (Id)



(式中、A、B'、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、Y、m及びnは前記した意味を有する)

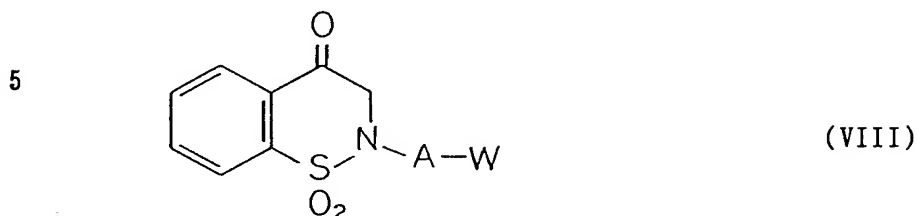
で表されるベンゾチアジン誘導体を還元することを特徴とする一般式 (If)



(式中、A、B'、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、Y、m及びnは前記した意味を有する)

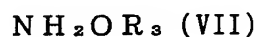
で表されるベンゾチアジン誘導体の製造法。<sup><98></sup>

16. 一般式 (VIII)



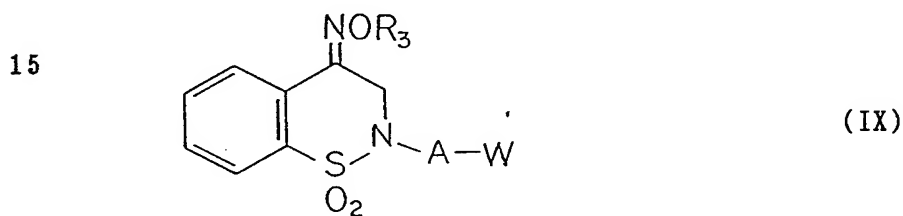
(式中、A及びWは前記した意味を有する)

10 で表される化合物に一般式 (VII)



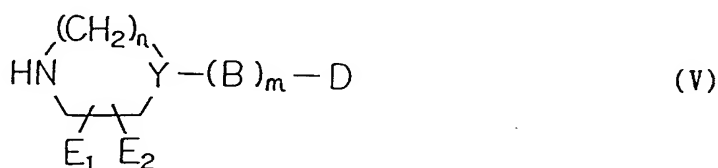
(式中、R<sub>3</sub>は前記した意味を有する)

で表されるヒドロキシルアミンまたはその誘導体を反応させて一般式 (IX)



(式中、A、R<sub>3</sub>及びWは前記した意味を有する)

20 で表される化合物とし、次いで一般式 (V)

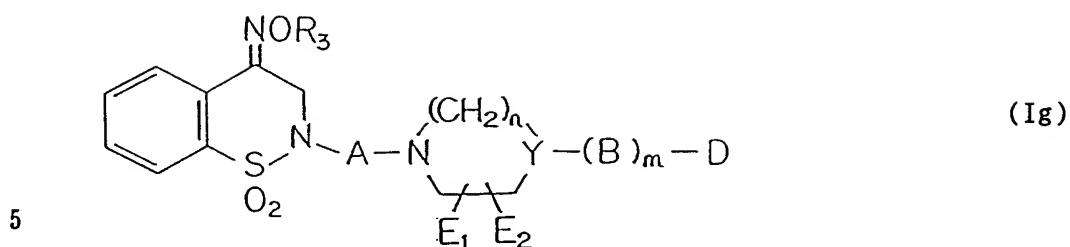


(式中、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、Y、m及びnは前記した意味を有する)

で表される含窒素化合物を反応させることを特徴とする一般式 (Ig)

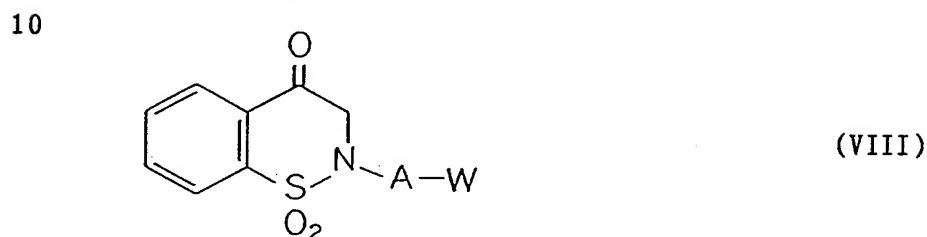


&lt;99&gt;

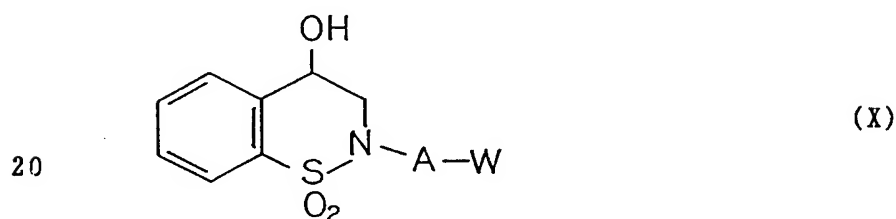


(式中、A、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、Y、m及びnは前記した意味を有する)  
で表されるベンゾチアジン誘導体の製造法。

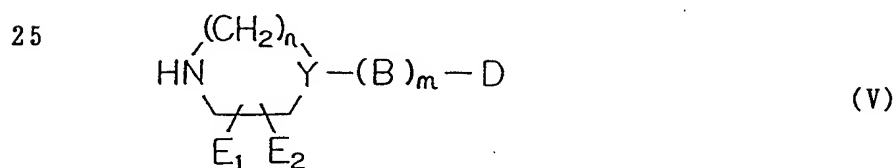
# 17. 一般式 (VIII)



15 (式中、A及びWは前記した意味を有する)  
で表される化合物を還元して一般式 (X)

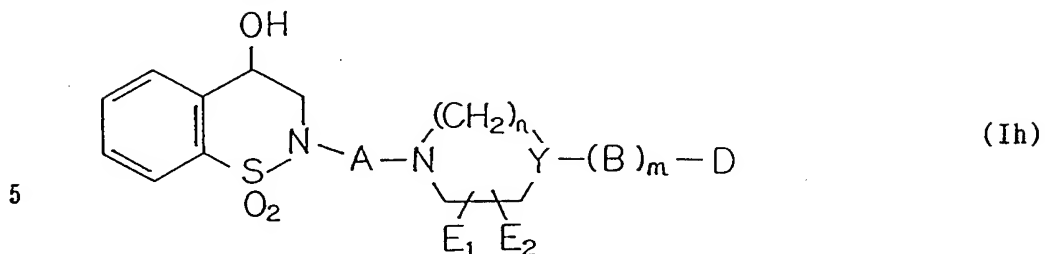


(式中、A及びWは前記した意味を有する)  
で表される化合物とし、次いで一般式 (V)



(式中、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、Y、m及びnは前記した意味を有する)

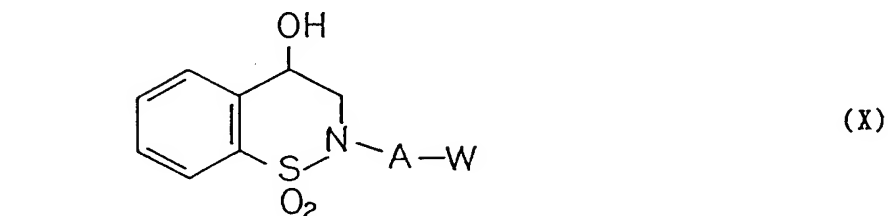
で表される含窒素化合物を反応させることを特徴とする一般式 (Ih)<sup><100></sup>



(式中、A、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、Y、m 及び n は前記した意味を有する)

で表されるベンゾチアジン誘導体の製造法。

10 18. 一般式 (X)



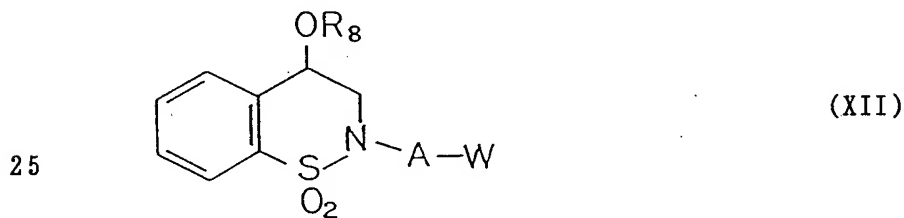
(式中、A 及び W は前記した意味を有する)

で表される化合物に一般式 (XI)



20 (式中、R<sub>8</sub>は置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアラルキル基を示し、W''は脱離基を示す)

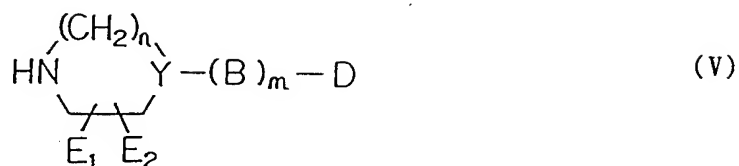
で表される化合物を反応させて、一般式 (XII)



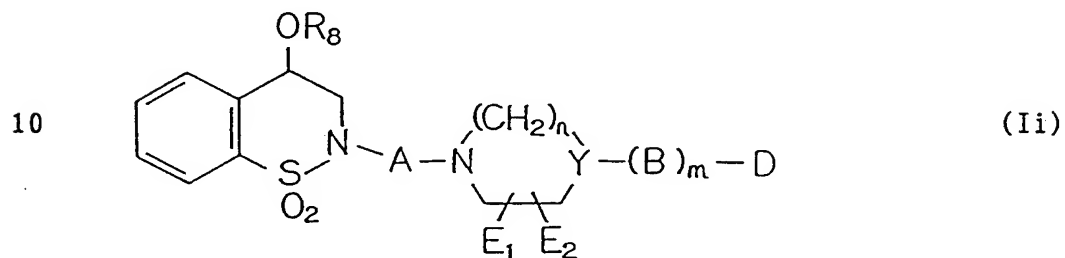
(式中、A、R<sub>8</sub>及びWは前記した意味を有する)

で表される化合物とし、次いで一般式 (V)

<101>

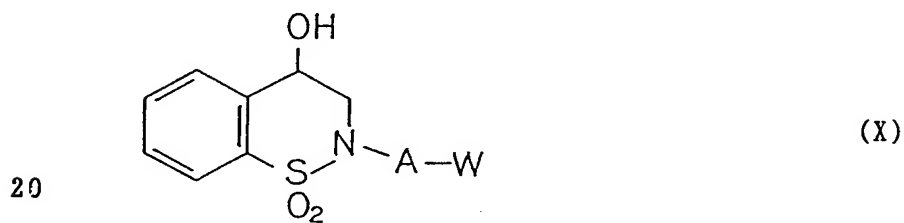


(式中、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、Y、m及びnは前記した意味を有する)  
で表される含窒素化合物を反応させることを特徴とする一般式 (Ii)

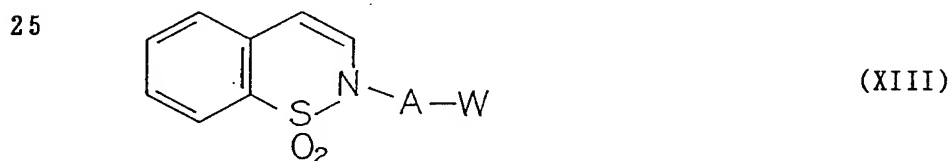


(式中、A、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、Y、m及びnは前記した意味を有する)  
で表されるベンゾチアジン誘導体の製造法。

### 19. 一般式 (X)

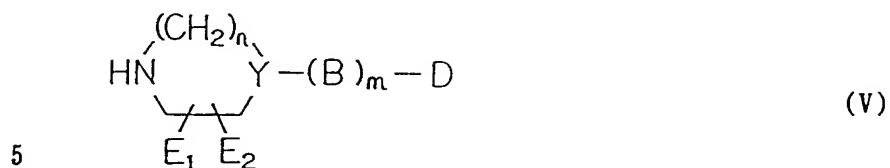


(式中、A及びWは前記した意味を有する)  
で表される化合物を脱水処理して、一般式 (XIII)

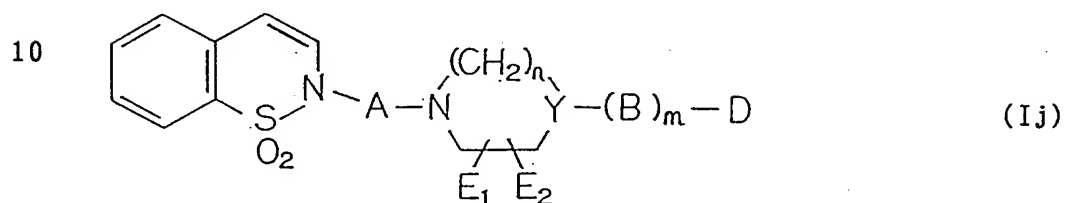


(式中、A及びWは前記した意味を有する)

で表される化合物とし、次いで一般式<sup><102></sup> (V)

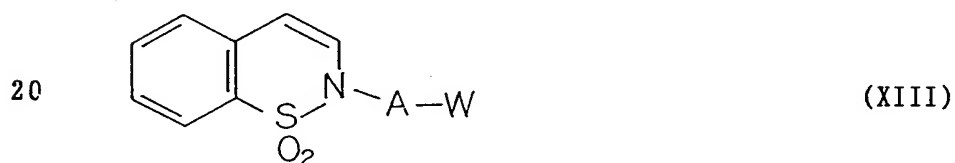


(式中、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、Y、m及びnは前記した意味を有する)  
で表される含窒素化合物を反応させることを特徴とする一般式 (Ij)

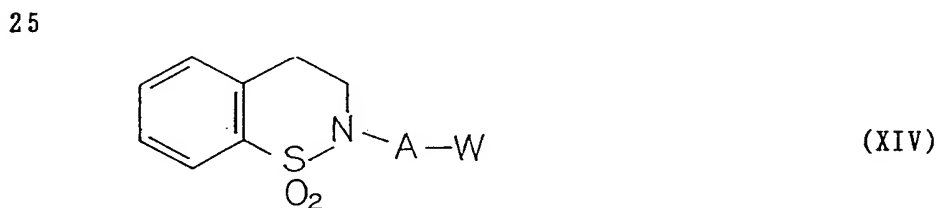


(式中、A、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、Y、m及びnは前記した意味を有する)  
15 で表されるベンゾチアジン誘導体の製造法。

20. 一般式 (XIII)

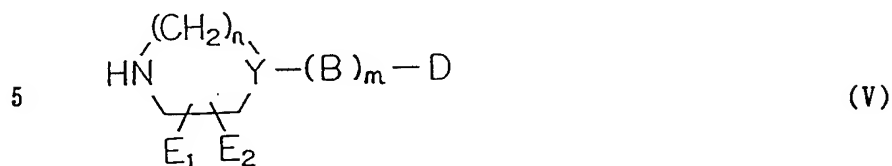


(式中、A及びWは前記した意味を有する)  
で表される化合物を還元して、一般式 (XIV)



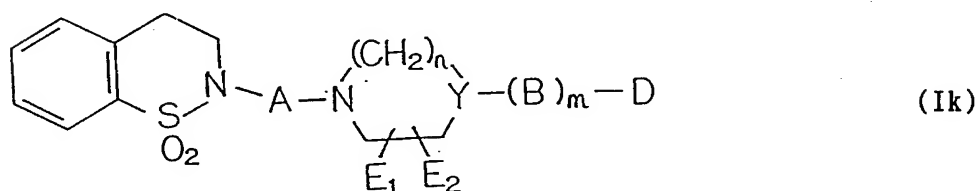
(式中、A 及び W は前記した意味を有する)<sup><103></sup>

で表される化合物とし、次いで一般式 (V)



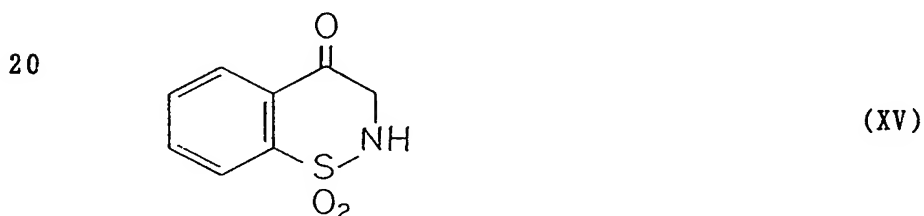
(式中、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、Y、m 及び n は前記した意味を有する)  
 で表される含窒素化合物を反応させることを特徴とする一般式 (Ik)

10



15 (式中、A、B、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、Y、m 及び n は前記した意味を有する)  
 で表されるベンゾチアジン誘導体の製造法。

21. 一般式 (XV)



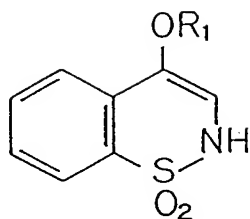
で表される化合物に一般式 (XVI)

25  $\text{CH}(\text{OR}_1)_3$  (XVI)

(式中、R<sub>1</sub> は前記した意味を有する)

で表される化合物を反応させることを特徴とする、一般式 (XVII)

&lt;104&gt;



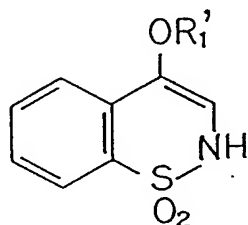
(XVII)

5

(式中、R<sub>1</sub>は前記した意味を有する)

で表される化合物の製造法。

## 22. 一般式 (XVIII)

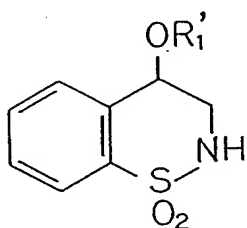


(XVIII)

10

15 (式中、R'<sub>1</sub> は前記した意味を有する)

で表される化合物を還元することを特徴とする一般式 (XIX)



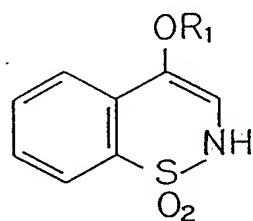
(XIX)

20

(式中、R'<sub>1</sub> は前記した意味を有する)

で表される化合物の製造法。

## 23. 一般式 (XVII)



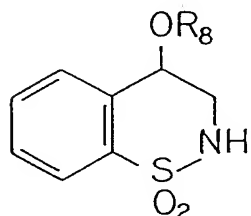
(XVII)

25

(式中、 $R_1$ は前記した意味を有する)<sup><105></sup>  
 で表される医薬品製造のための中間体。

24. 一般式 (XX)

5

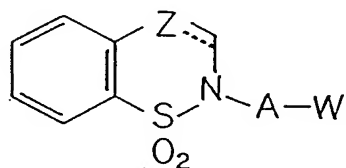


(XX)

10 (式中、 $R_8$ は前記した意味を有する)  
 で表される医薬品製造のための中間体。

25. 一般式 (XXI)

15



(XXI)

(式中、A、W及びZは前記した意味を有する)  
 20 で表される医薬品製造のための中間体。

26. 請求の範囲第1項記載のベンゾチアジン誘導体またはその塩を有効成分として含有するセロトニン2受容体拮抗薬。

25 27. 請求の範囲第1項記載のベンゾチアジン誘導体またはその塩を有効成分として含有する循環器系疾患治療剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/02194

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D279/02, C07D417/06, C07D513/10, A61K31/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D279/02, C07D417/06, C07D513/10, A61K31/54

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	FR, A, 2675801 (RHONE-POULENC RORER (S.A.)), October 30, 1992 (30. 10. 92) (Family: none)	1-3, 7-11, 13, 25 1-3, 7-13, 25-27
X Y	JP, A, 311059 (Bayer AG.), December 15, 1989 (15. 12. 89) & EP, A, 338331 & US, A, 5274095	1, 7-10 1-3, 7-13, 25-27
Y	JP, A, 2-67274 (Rhône-Poulenc Santé), March 7, 1990 (07. 03. 90) & EP, A, 350430 & US, A, 5021420	1-3, 7-12, 25-27
Y	WO, A, 93/16073 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED), August 19, 1993 (19. 08. 93) & EP, A, 625978	1-3, 7-12, 25-27
Y	JP, A, 255063 (Rhône-Poulenc Santé), November 13, 1991 (13. 11. 91) & EP, A, 433149	1-3, 7-12, 25-27

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

March 7, 1995 (07. 03. 95)

Date of mailing of the international search report

March 28, 1995 (28. 03. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP94/02194

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Eur. J. Pharmacol., Vol. 204, No. 1, 1991, Roger Godbout et al., pp. 97-100	1-3, 7-10, 25-27
Y	J. Med. Chem., Vol. 36, Apr. 1993, Jean-Luc Malleron et al., pp. 1194-1206	1-3, 7-10, 25-27
Y	J. Med. Chem., Vol. 34, 1991, Jean-Luc Malleron et al., pp. 2477-2483	1-3, 7-10, 12, 25-27

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07D279/02, C07D417/06,  
C07D513/10, A61K31/54

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07D279/02, C07D417/06,  
C07D513/10, A61K31/54

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	FR, A, 2675801 (RHONE-POULENC RORER (S. A.)),	1-3, 7-11, 13, 25
Y	30. 10月. 1992 (30. 10. 92) (ファミリーなし)	1-3, 7-13, 25-27
X	JP, A, 311059 (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト),	1, 7-10
Y	15. 12月. 1989 (15. 12. 89) & EP, A, 338331 & US, A, 5274095	1-3, 7-13, 25-27

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 03. 95

国際調査報告の発送日

28. 03. 95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

池田 正人

4 C 9 2 8 4

電話番号 03-3581-1101 内線

3453

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, A, 2-67274 (ローンブーラン・サント), 7. 3月. 1990 (07. 03. 90) & EP, A, 350430 & US, A, 5021420	1-3, 7-12, 25-27
Y	WO, A, 93/16073 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED), 19. 8月. 1993 (19. 08. 93) & EP, A, 625978	1-3, 7-12, 25-27
Y	JP, A, 255063 (ローンブーラン・サント), 13. 11月. 1991 (13. 11. 91) & EP, A, 433149	1-3, 7-12, 25-27
Y	Eur. J. Pharmacol. , Vol. 204, No. 1, 1991, Roger Godbout et al. , pp. 97-100	1-3, 7-10, 25-27
Y	J. Med. Chem. , Vol. 36, Apr. 1993, Jean-Luc Malleron et al. , pp. 1194-1206	1-3, 7-10, 25-27
Y	J. Med. Chem. , Vol. 34, 1991, Jean-Luc Malleron et al. pp. 2477-2483	1-3, 7-10, 12. 25-27